

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 11 月 25 日 (25.11.2004)

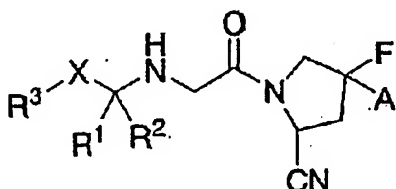
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/101514 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, A61K 31/40, 31/4025, 31/4155, 31/4184, 31/4192, 31/422, 31/428, 31/433, 31/4439, 31/454, 31/498, A61P 3/04, 3/10, 5/50, 13/08, 17/00, 19/02, 29/00, 37/00, 43/00
- (74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006983
- (22) 国際出願日: 2004 年 5 月 17 日 (17.05.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2003-137062 2003 年 5 月 15 日 (15.05.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福島 浩 (FUKUSHIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 正人 (TAKAHASHI, Masato) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 三上 綾子 (MIKAMI, Ayako) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CYANOFLUOROPYRROLIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: シアノフルオロピロリジン誘導体



(I)

(57) Abstract: A cyanofluoropyrrolidine compound represented by the following formula (I): (wherein A represents hydrogen or fluorine; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same as defined in the description; X represents a single bond or C<sub>1-3</sub> alkylene; and R<sup>3</sup> represents -N(R<sup>4</sup>)COR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, etc.), a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a hydrate of the compound. They are useful as a preventive or

therapeutic agent for diseases or states which can be alleviated by inhibiting dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) and for diabetes, immunologic diseases, etc.

[続葉有]

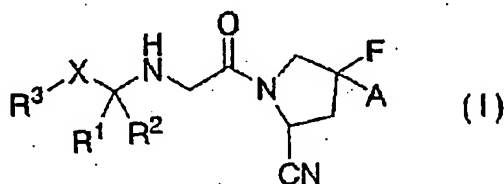
BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/101514 A1



## (57) 要約:

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPPIV)を阻害することで改善し得る疾患又は状態、糖尿病、免疫疾患等の予防又は治療薬として有用な下記式 (I)



(式中、Aは水素原子又はフッ素原子を示し、  
 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、明細書中で定義される通りであり、  
 Xは、単結合又は炭素数1～3のアルキレン基を示し、  
 $\text{R}^3$ は、式 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ などを示す。)で表されるシアノフルオロピロリジン化合物もしくはその薬学的に許容される塩又はその水和物に関する。

## 明細書

## シアノフルオロピロリジン誘導体

## 5 技術分野

本発明は、新規シアノフルオロピロリジン誘導体に関する。

## 背景技術

ジペプチジルペプチダーゼ I V (DPPIV) は N 末端から 2 番目にプロリン又は  
10 アラニンを含むペプチド鎖からジペプチドを加水分解するセリンプロテアーゼ  
の一種である。DPPIV は腎臓、肝臓など広く組織、血漿中に分布しており、さ  
まざまな生理活性ペプチドの代謝に関与している。

最近、DPPIV がグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の代謝に働いていることが  
明らかにされた。つまり、DPPIV は GLP-1 の N 末端 His-Ala のジペプチドを加水分  
15 解することにより GLP-1 を不活化するとともに、その不活性化体が GLP-1 受容体の  
アンタゴニストとして作用している。

GLP-1 の生理作用として、膵臓からのインスリン分泌促進作用、胃排出時間延  
長作用、摂食抑制作用が知られている。したがって、DPPIV を阻害することは、G  
LP-1 の作用を高め、インスリン作用を亢進し糖代謝を改善することができ、2 型  
20 糖尿病治療に有用であると期待されている。

また DPPIV は神経ペプチドであるニューロペプチド Y の代謝、免疫担当細胞で  
ある T 細胞の活性化、癌細胞の内皮への接着、HIV ウィルスのリンパ球への進入  
に関与していることが知られている。したがって、DPPIV の阻害は、免疫疾患等  
の治療に有用であると考えられる。

25 また、高水準の DPPIV の発現は、乾癬、慢性関節リウマチ及び扁平苔癬患者の  
人間の皮膚の繊維芽細胞において見出されており、高い DPPIV 活性は、良性の前  
立腺肥大の患者に見出されている。したがって、DPPIV の阻害は、皮膚病及び良

性の前立腺肥大にも有効であることが期待される。

これまで、DPPIV阻害化合物としては、シアノピロリジン誘導体（国際公開第98/19998号パンフレット）や、4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体（国際公開第02/38541号パンフレット）などが報告されている。

5

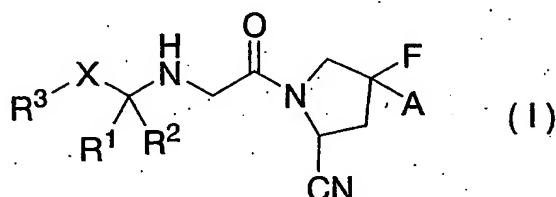
### 発明の開示

本発明は、優れたDPPIV阻害活性を有する新規シアノフルオロピロリジン誘導体を提供することを目的とする。また、本発明は、持続したDPPIV阻害活性を有する新規シアノフルオロピロリジン誘導体を提供することも目的とする。

- 10 本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、式（I）で表されるシアノフルオロピロリジン誘導体が上記目的を達成することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明の1態様によると、本発明は、

下記式（I）



15

〔式中、Aは水素原子又はフッ素原子を示し、

- R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、置換基Y<sup>1</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数2～6のアルケニル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルケニル基；置換基Y<sup>2</sup>群よ
- 20



り選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルケニルアルキル基；又は $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を形成する、

5 Xは、単結合又は炭素数1～3のアルキレン基を示し、

$R^3$ は、式 $-N(R^4)COR^5$ 、 $-N(R^4)SO_2R^5$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-OCONR^4R^5$ 、 $-CH=CH-R^7$ 、 $-C\equiv C-R^7$ で示される基であるか、又は少なくとも1個の酸素及び／又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよいヘテロアリール基及び6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環から選択されるヘテロアリール基（ヘテロアリール基は置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよい）を示し

（上記式中、 $R^4$ 及び $R^6$ は同一又は異なって水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリールアルキル基を示し、

$R^5$ は、置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基、または $-(C_{1-3}\text{アルキレン})-Q$ 若しくは $Q$ であり、  
 20  $C_{1-3}$ アルキレンは、ハロゲン原子及び水酸基より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよく、 $Q$ は、置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルキル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数2～10のアルケニル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルケニル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルケニル基；及び置換基 $Y^3$ 群

より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基から選択される脂肪族または芳香族炭化水素であるか；または置換基 $Y^5$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいヘテロ環を示し、 $R^5$ におけるアリール基又はヘテロ環は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5  
5 ～8員環を形成してもよく、環内に1個以上のヘテロ原子を含んでもよい、

$R^4$ 、 $R^5$ 又は $R^6$ は、 $R^4$ 及び $R^5$ 、 $R^4$ 及び $R^6$ ならびに $R^5$ 及び $R^6$ は、隣接するヘテロ原子と一緒にって置換基 $Y^5$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい4～10員のヘテロ環を形成してもよい、

$R^7$ は水素原子；置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基；又は置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基を示す。）

置換基 $Y^1$ 群は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数3～5のシクロアルキルオキシ基及び炭素数1～  
15 6のアルコキシ基からなる群を示し、

置換基 $Y^2$ 群は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数3～5のシクロアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基及び炭素数1～6のアルキル基からなる群を示し、

置換基 $Y^3$ 群は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-O$   
20  $R^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2R^9$ 、 $-\text{CONR}^9R^{10}$ 、 $-\text{N}(R^9)\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(R^9)\text{CONR}^{10}R^{11}$ 、 $-\text{N}(R^9)\text{SO}_2R^{10}$ 、 $-\text{NR}^9R^{10}$ 、 $-\text{SO}_2R^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9R^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}^9R^{10}$ 及び $-\text{OCONR}^9R^{10}$ （式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置

換されてもよいフェニル基を示す。)、置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1~6のアルキル基または置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基からなる群を示し、

置換基 $Y^4$ 群は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$

(式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1~6のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4~9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を示す。) または、置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基からなる群を示す。

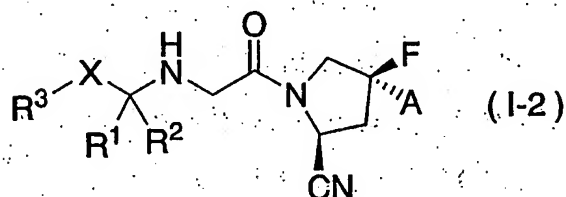
置換基 $Y^5$ 群は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$  (式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換基 $Y^1$ 群より選ばれる

1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1~6のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4~9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を示す。)、置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1~6のアルキル基または置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基からなる群を示す]  
]で表されるシアノフルオロピロリジン化合物もしくはその薬学的に許容される

塩またはその水和物（以下「本発明の化合物」または「本発明化合物」という）を提供する。

#### 発明を実施するための形態

5 本発明の他の態様によると、本発明は、式（I-2）



（式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びXは、式（I）で定義される通りである。）  
 に示される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

10

本発明の他の態様によると、本発明は、式（I）又は式（I-2）において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一又は異なって置換基Y<sup>1</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

15

本発明の他の態様によると、本発明は、式（I）又は式（I-2）において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がメチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

20

本発明の他の態様によると、本発明は、式（I）又は式（I-2）において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式（I）で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキシメチル基であり、  
 Xが、メチレン基又はエチレン基であり、

- $R^3$ が、式 $-N(R^4)COR^5$ であり、  
 $R^4$ が、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基 $Y^2$ 群より選
- 5 ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基であり、 $R^4$ は好ましくは、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基であり、より好ましくは水素原子であり、
- 10  $R^5$ が、置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基、または $-(C_{1-3}\text{アルキレン})-Q$ 若しくは $Q$ であり、 $C_{1-3}$ アルキレンは、ハロゲン原子及び水酸基より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよく、 $Q$ は、置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以
- 15 上の置換基で置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルキル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数2～10のアルケニル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルケニル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルケニル基；及び置換基 $Y^3$ 群よ
- 20 り選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基から選択される脂肪族または芳香族炭化水素であり、  
 $R^5$ におけるアリール基は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5～8員環を形成してもよく、環内に1個以上のヘテロ原子を含んでもよい、
- 25  $R^4$ 及び $R^5$ は、隣接するヘテロ原子と一緒にあって、置換基 $Y^5$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい4～10員のヘテロ環を形成してもよい、

化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、式 (I) 又は式 (I-2) において、  
R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、式 (I) で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エ  
5 チル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキ  
シメチル基であり、  
X が、メチレン基又はエチレン基であり、  
R<sup>3</sup> が、式 -N(R<sup>4</sup>)COR<sup>5</sup> であり、  
R<sup>4</sup> が、水素原子；置換基 Y<sup>4</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよ  
10 い炭素数 1～10 のアルキル基；置換基 Y<sup>2</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で  
置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基；または置換基 Y<sup>2</sup> 群より選  
ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアル  
キル基であり、R<sup>4</sup> は好ましくは、水素原子；置換基 Y<sup>4</sup> 群より選ばれる 1 個以  
上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基；置換基 Y<sup>2</sup> 群より  
15 選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基  
であり、より好ましくは水素原子であり、  
R<sup>5</sup> が、置換基 Y<sup>1</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1  
～6 のアルキル基、または置換基 Y<sup>2</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換さ  
れてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基である、化合物もしくはその塩また  
20 はそれらの水和物を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、式 (I) 又は式 (I-2) において、  
R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、式 (I) で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エ  
チル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキ  
25 シメチル基であり、  
X が、メチレン基又はエチレン基であり、  
R<sup>3</sup> が、式 -N(R<sup>4</sup>)COR<sup>5</sup> であり、

- $R^4$ が、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアル
- 5 キル基であり、 $R^4$ は好ましくは、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基であり、より好ましくは水素原子であり、
- $R^5$ が置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基
- 10 であり、該アリール基は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5～8員環を形成してもよく、環内に1個以上のヘテロ原子を含んでもよい、
- 化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。
- 15 本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)又は式(I-2)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、式(I)で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキシメチル基であり、
- Xが、メチレン基又はエチレン基であり、
- 20  $R^3$ が、式 $-N(R^4)COR^5$ であり、
- $R^4$ が、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基 $Y^2$ 群より選
- 25 キル基であり、 $R^4$ は好ましくは、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

であり、より好ましくは水素原子であり、

$R^5$  が、置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 5     本発明の他の態様によると、本発明は、式 (I) 又は式 (I-2) において、  
 $R^1$  及び  $R^2$  は、式 (I) で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキシメチル基であり、  
 $X$  が、メチレン基又はエチレン基であり、
- 10     $R^3$  が、式  $-N(R^4)COR^5$  であり、  
 $R^4$  が、水素原子；置換基  $Y^4$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基；置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基；または置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアル
- 15    キル基であり、 $R^4$  は好ましくは、水素原子；置換基  $Y^4$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基；置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基であり、より好ましくは水素原子であり、  
 $R^5$  が、置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい単環状ヘ
- 20    テロアリール基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、式 (I) 又は式 (I-2) において、  
 $R^1$  及び  $R^2$  は、式 (I) で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキシ
- 25    シメチル基であり、  
 $X$  が、メチレン基又はエチレン基であり、  
 $R^3$  が、式  $-N(R^4)COR^5$  であり、



- $R^4$ が、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアル
- 5 キル基であり、 $R^4$ は好ましくは、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基であり、より好ましくは水素原子であり、
- $R^5$ が、置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいチエニル
- 10 基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)又は式(I-2)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、式(I)で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキ
- 15 シメチル基であり、

$X$ が、メチレン基又はエチレン基であり、

$R^3$ が、 $-N(R^4)SO_2R^5$ であり、

- $R^4$ が、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基 $Y^2$ 群より選
- 20 ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基であり、 $R^4$ は好ましくは、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基
- 25 であり、より好ましくは水素原子であり、

$R^5$ が、置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基、または $-(C_{1-3}\text{アルキレン})-Q$ 若しくは $Q$ であり、 $C$

- $1-3$  アルキレンは、ハロゲン原子及び水酸基より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよく、Q は、置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4 ~ 10 の橋かけ環アルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4 ~ 10 の橋かけ環アルケニル基；及び置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリール基から選択される脂肪族または芳香族炭化水素であるか；または置換基  $Y^5$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいヘテロ環を示し、 $R^5$  におけるアリール基又はヘテロ環は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5 ~ 8 員環を形成してもよく、環内に 1 個以上のヘテロ原子を含んでもよい、

- $R^4$  及び  $R^5$  は、隣接するヘテロ原子と一緒に、置換基  $Y^5$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい 4 ~ 10 員のヘテロ環を形成してもよい、

化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、式 (I) 又は式 (I-2) において、  
 $R^1$  及び  $R^2$  は、式 (I) で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基又はヒドロキシメチル基であり、

X が、メチレン基又はエチレン基であり、

$R^3$  が、 $-NR^4R^6$  である、

- ( $R^4$  及び  $R^6$  は同一又は異なって水素原子；置換基  $Y^4$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキル基；置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキル基

；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリールアルキル基を示し、

5  $R^4$ 及び $R^6$ は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基 $Y^5$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい4～10員の含窒素環を形成してもよい。ここで、 $R^4$ 及び $R^6$ は、好ましくは、同一又は異なって水素原子；又は置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基であるか；隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基 $Y^5$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい4～10  
10 員の含窒素環を形成してもよい、より好ましくは、水素原子；又は1個以上の水酸基（好ましくは、1～3個）で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基である。）化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)又は式(I-2)において、  
15  $R^1$ 及び $R^2$ は、式(I)で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、

$X$ が、単結合又はメチレン基を示し、

$R^3$ が、式 $-CH=CH-R^7$ または $-C\equiv C-R^7$

（式中、 $R^7$ は水素原子；置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換され  
20 てもよい炭素数1～6のアルキル基；置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基；又は置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基を示す。）で示される基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

25 本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)又は式(I-2)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、式(I)で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、

- Xが、単結合又はメチレン基を示し、  
R<sup>3</sup>が、置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい、少なくとも1個の酸素及び／又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよい5員若しくは6員のヘテロアリール又はその8～11員縮合環である、化合物もしくは
- 5    はその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)又は式(I-2)において、  
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(I)で定義される通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であり、
- 10   Xが、単結合又はメチレン基を示し、  
R<sup>3</sup>が、置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい、6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環である、化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

- 15    本発明の他の態様によると、本発明は、上記いずれかのシアノフルオロピロリジン化合物又はその薬学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害
- 20    することで改善しうる疾患又は状態を予防または治療するための前記医薬を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害
- 25    することで改善しうる疾患又は状態が糖尿病である前記医薬を提供する。

- 本発明の他の態様によると、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害
- 30    することで改善しうる疾患又は状態が免疫疾患である前記医薬を提供する。

本発明を詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。

次の選択された官能基の定義及びそれらの例は、本明細書及び請求の範囲を通して用いられるが、例示のためであって、限定されずに提供される。

- 5 置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基とは、置換又は無置換の直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を示す。炭素数 1～6 のアルキル基の置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数 3～5 のシクロアルキルオキシ基及び炭素数 1～6 のアルコキシ基からなる群より選ばれる 1 個以上（例えば、1～6 個、好ましくは、  
10 1～4 個、より好ましくは、1～2 個）を示す。好ましい置換基の例としては、ハロゲン原子、水酸基があげられる。このようなアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、ヒドロキシメチル基、2-シアノプロピル基、2-アミノエチル基、4-カルボキシブチル基、アミノカルボニルメチル基など  
15 などが挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

炭素数 3～5 のシクロアルキルオキシ基の例としては、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基などが挙げられる。

- 20 炭素数 1～6 のアルコキシ基とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基を示す。アルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

- 置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基とは、置換又は無置換の炭  
25 素数 3～6 のシクロアルキル基を示す。炭素数 3～6 のシクロアルキル基の置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～5 のシクロアルキルオキシ

シ基及び炭素数 1～6 のアルコキシ基からなる群より選ばれる 1 個以上（例えば、1～6 個、好ましくは、1～4 個、より好ましくは、1～2 個）を示す。この、  
ようなシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロ  
ペンチル基、シクロヘキシル基、3-シアノシクロブチル基、2-アミノシクロプロ  
5 ピル基、4-フルオロシクロヘキシル基、3,4-ジヒドロキシシクロペンチル基、2-  
カルボキシシクロプロピル基、3-アミノカルボニルシクロブチル基などが挙げら  
れる。

置換されてもよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアルキル基とは、置換されて  
もよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基と置換されてもよい炭素数 1～3 のアル  
10 キレン基が結合した基を示す。このようなシクロアルキルアルキル基としては、  
シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、  
シクロヘキシルメチル基、3-シアノシクロブチルメチル基、1-（2-アミノシクロ  
プロピル）エチル基、3-（4-フルオロシクロヘキシル）プロピル基、3,4-ジヒド  
ロキシシクロペンチルメチル基、2-（2-カルボキシシクロプロピル）プロピル基  
15 、（3-アミノカルボニルシクロブチル）メチル基などが挙げられる。

炭素数 1～3 のアルキレン基とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～3 のアル  
キレン基を示す。置換されてもよい炭素数 1～3 のアルキレン基とは、置換又は  
無置換の直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～3 のアルキレン基を示す。アルキレン  
基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基からなる群より選ばれる一もしくは  
20 は二以上の基を示す。このようなアルキレン基としては、メチレン基、エチレン  
基、プロピレン基、ヒドロキシメチレン基、2-プロモプロピレン基などが挙げら  
れる。

置換されてもよい炭素数 2～6 のアルケニル基とは、置換又は無置換の直鎖状  
又は分枝鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基を示す。アルケニル基における置換  
25 基とは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノ  
カルボニル基、炭素数 3～5 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルコ  
キシ基及び炭素数 1～6 のアルキル基からなる群より選ばれる 1 個以上（例えば

、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個)を示す。このようなアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、イソブテニル基、ペンテニル基、2-クロロビニル基、3-ヒドロキシプロペニル基、3-カルボキシプロペニル基、3-アミノ-2-シアノブテニル基、3-エトキシイソブテニル基などが挙げられる。

置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルケニル基とは、置換又は無置換の炭素数3～6のシクロアルケニル基を示す。シクロアルケニル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～5のシクロアルキルオキシ基及び炭素数1～6のアルコキシ基からなる群より選ばれる1個以上(例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個)を示す。このようなシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、3-ヒドロキシシクロプロペニル基、3-カルボキシシクロプロペニル基、3-アミノ-2-シアノシクロブテニル基、3-エトキシシクロブテニル基などが挙げられる。

置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルケニルアルキル基とは、置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルケニル基と置換されてもよい炭素数1～3のアルキレン基が結合した基を示す。このようなシクロアルケニルアルキル基としては、2-シアノシクロブテニルメチル基、3-メトキシシクロプロペニルメチル基などが挙げられる。

$R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒に形成する置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基とは、置換又は無置換の炭素数3～10のシクロアルキル基を示す。シクロアルキル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～5のシクロアルキルオキシ基及び炭素数1～6のアルコキシ基からなる群より選ばれる1個以上(例えば、1～6個、好ましくは、1～

4個、より好ましくは、1～2個)を示す。このようなシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、プロモシクロプロピル基、2-エチル-3-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-アミノ-2-シアノシクロブチル基、4-メトキシシクロオクチル基などが挙げられる。

少なくとも1個の酸素及び/又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよいヘテロアリール基とは、例えば、少なくとも1個の酸素及び/又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよい5員若しくは6員のヘテロアリール又はその8～11員縮合環である。例としては、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,3,5-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、クロメニル基、2,1,3-ベンズオキサジアゾリル基、ベンゾキサジニル基などが挙げられる。持続したDPPIV阻害活性の点では単環状の基が好ましく、例えば、フリル基、チエニル基などがあげられる。より好ましい例は、フリル基である。少なくとも1個の酸素及び/又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよいヘテロアリール基の置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$  (式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基又は置換されてもよいフェニル基を示す。)、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上 (例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好まし



くは、1～2個)を示す。少なくとも1個の酸素及び／又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよいヘテロアリール基の置換された例としては、4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル基、3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-イソキサゾール-4-イル基、5-メチル-2-トリフルオロメチルフラン-3-イル基などが挙げられる。

置換されてもよいフェニル基とは、置換又は無置換のフェニル基を示す。フェニル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数3～5のシクロアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基及び炭素数1～6のアルキル基からなる群より選ばれた1個以上(例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個)を示す。このようなフェニル基としては、フェニル基、3-アミノカルボニル-4-プロモフェニル基が挙げられる。

6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環とは、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基、1,2,3-トリアジニル基、1,3,5-トリアジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基などが挙げられる。単環状の基が好ましく、ピリジル基がより好ましい。6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環からなるヘテロアリールの置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$ (式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基又は置換されてもよいフェニル基を示す。)、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれた1個以上(例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個)

を示す。 6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環の置換された例としては、5-シアノピリジン-2-イル基、6-(アミノカルボニル)キノキサリン-2-イル基などが挙げられる。

- 置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基とは、置換又は無置換の直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～10のアルキル基を示す。アルキル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$  (式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基を示す。) または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上 (例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個) を示す。このようなアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノカルボニルメチル基、シアノメチル基、クロロエチル基、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル基、4-(メタンスルホニルアミノ)ブチル基、2-ジメチルアミド-4-ヒドロキシヘプチル基などが挙げられる。

- 置換されてもよいアリールアルキル基とは、置換されてもよいアリール基と置換されてもよい炭素数1～3のアルキレン基が結合した基を示す。このようなアリールアルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、3-(2-ナフチル)プロピル基、4-シアノベンジル基、2-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシエチル基などが挙げられる。

置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基とは、置換又は無置換の

炭素数 3～10 のシクロアルキル基を示す。シクロアルキル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$  及び  $-\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$  (式中  $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{11}$  は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基；置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基を示す。) 置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる 1 個以上 (例えば、1～6 個、好ましくは、1～4 個、より好ましくは、1～2 個) を示す。このようなシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、3-(アセチルアミノ)シクロペンチル基、4-(N,N-ジメチルアミノカルボニルオキシ)シクロヘキシル基、3-エチルスルホニル-4-メトキシシクロヘキシル基などが挙げられる。

$-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキレン})-\text{Q}$  において、 $\text{Q}$  が置換されてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基である場合の例としては、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

置換されてもよい炭素数 4～10 の橋かけ環アルキル基とは、置換又は無置換の炭素数 4～10 の橋かけ環アルキル基を示す。橋かけ環アルキル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$  及び  $-\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$  (式中  $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{11}$  は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基；置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素

- 数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基を示す。）、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個）を示す。このような橋かけ環アルキル基としては、
- 5    ビシクロペンチル基、ビシクロヘキシル基、ビシクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、ビシクロノニル基、ビシクロデシル基、アダマンチル基、ボルニル基、ノルボルニル基、ピナニル基、ツヨイル基、カルイル基、カルファニル基、2-ヒドロキシアダマンチル基、3-メチルビシクロペンチル基などが挙げられる。
- 10    置換されてもよい炭素数2～10のアルケニル基とは、置換又は無置換の直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～10のアルケニル基を示す。アルケニル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$ （式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基を示す。）、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個）を示す。このようなアルケニル基としては、
- 15    ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、4-アセチルアミノ-2-シアノヘプテニル基などが挙げられる。
- 20    置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルケニル基とは、置換又は無置換の炭素数3～10のシクロアルケニル基を示す。シクロアルケニル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、
- 25    置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルケニル基とは、置換又は無置換の炭素数3～10のシクロアルケニル基を示す。シクロアルケニル基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、

$-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)$   
 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2$   
 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$ 及び $-\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$ （式中 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 及  
 5 び $\text{R}^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル  
 基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素  
 数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基を示す  
 。）、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェ  
 ニル基からなる群より選ばれる1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～  
 4個、より好ましくは、1～2個）を示す。このようなシクロアルケニル基とし  
 10 ては、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘ  
 プテニル基、シクロオクテニル基、3-（N,N-ジメチルウレイド）シクロヘキセニ  
 ル基などが挙げられる。

-（ $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン）-Qにおいて、Qが置換されてもよい炭素数3～  
 10のシクロアルケニル基である場合の例としては、シクロブテニルメチル基、  
 15 シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基などが挙げられる。

置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルケニル基とは、置換又は無置  
 換の炭素数4～10の橋かけ環アルケニル基を示す。橋かけ環アルケニル基にお  
 ける置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、-O  
 $\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}$   
 20  $(\text{R}^9)\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2$   
 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$ 及び $-\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$ （式中 $\text{R}^9$ 、  
 $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアル  
 キル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよ  
 い炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基  
 25 を示す。）、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよ  
 いフェニル基からなる群より選ばれる1個以上（例えば、1～6個、好ましくは  
 、1～4個、より好ましくは、1～2個）を示す。このような橋かけ環アルケニ

ル基としては、ビシクロペンテニル基、ビシクロヘキセニル基、ビシクロヘプテニル基、ビシクロオクテニル基、ビシクロノネル基、ビシクロデセル基、2-シアノビシクロオクテニル基、2-クロロビシクロノネル基などが挙げられる。

- 置換されてもよいアリール基とは、置換又は無置換のアリール基を示す。アリール基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$  及び  $-OCONR^9R^{10}$  (式中  $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数 1~6 のアルキル基；置換されてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数 4~9 のシクロアルキルアルキル基又は置換されてもよいフェニル基を示す。)、置換されてもよい炭素数 1~6 のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる 1 個以上 (例えば、1~6 個、好ましくは、1~4 個、より好ましくは、1~2 個) を示す。このようなアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、3-(メチルスルホニル)フェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-シアノフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-エトキシナフチル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ブチルスルホニルアミノナフチル基、2-カルボキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、4-[(N,N-ジメチルアミノメチレン)アミノスルホニル]フェニル基などが挙げられる。

- $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-Q$  において、 $Q$  が置換されてもよいアリール基である場合の例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、3-(2-ナフチル)プロピル基、4-シアノベンジル基、2-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシアチル基などが挙げられる。

置換されてもよい 4~10 員のヘテロ環とは、他に指定しない限り、O、S 及び N から選択された 1 つ以上のヘテロ原子を含有し、その環系に 4~10 原子を

有する複素環であって、芳香族または非芳香族（飽和又は不飽和）単環状及び多環状基を意味する。芳香族複素環は、本明細書では、ヘテロアリールともいい、ヘテロアリールとして後述する。上記ヘテロ環は、C-結合又はN-結合が可能である場合には、C-結合又はN-結合することができる。

5 本発明のヘテロ環は、持続したDPPIV阻害活性の点では好ましくは単環状ヘテロ環である。

ヘテロ環における置換基とは、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OC$   
 10  $ONR^9R^{10}$ （式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；又は置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基又は置換されてもよいフェニル基を示す。）、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個）を示す。こ  
 15 のような非芳香族ヘテロ環としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、アザビシクロヘプチル基、アザビシクロオクチル基、2,6-ジメチルモルホリノ基、4-シアノピペリジニル基、ジ  
 20 ケトピペラジニル基、2-オキソピペリジニル基、1,1-ジオキソ-イソチアゾリジニル基、1,1-ジオキソ-チアジナニル基、1,1-ジオキソ-チアゼパニル基などが挙げられる。

置換されてもよいヘテロアリール基とは、置換又は無置換のヘテロアリール基  
 25 を示す。ヘテロアリール基における置換基とは、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、

$-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$  及び  
 $\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$  (式中 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換さ  
 れてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロ  
 アルキル基；又は置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基又  
 5 は置換されてもよいフェニル基を示す。) 、置換されてもよい炭素数1～6のア  
 ルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上 (
 例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個) を示す  
 。このようなヘテロアリール基としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、  
 オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチ  
 10 アゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1,3,5-オキサジ  
 アゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、ピリジル基  
 、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基、1,  
 2,3-トリアジニル基、1,3,5-トリアジニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイ  
 ソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダ  
 15 ゾリル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソ  
 ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、クロメニル基、イソインドリル基、イン  
 ドリル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、キ  
 ノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、2,1,3-ベンズオキサジアゾ  
 リル基、ベンゾキサジニル基、4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル基、3- (
 20 2-クロロフェニル) -5-メチル-イソキサゾール-4-イル基、5-メチル-2-フェニ  
 ル-1,2,3-トリアゾール-4-イル基、2-フェニル-3-プロピル-ピラゾール-4-イル  
 基、5-メチル-2-トリフルオロメチルフラン-3-イル基、5-シアノピリジン-2-イ  
 ル基、6- (アミノカルボニル) キノキサリン-2-イル基などが挙げられる。

- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン) -Qにおいて、Qが置換されてもよいヘテロアリ  
 25 ール基である場合の例としては、2-フリルメチル基、3-イソオキサゾリルメチル  
 基などが挙げられる。

R<sup>5</sup>におけるアリール基又はヘテロ環において、環を構成する原子に結合した



隣接する置換基が一緒になって形成される、環内に1個以上のヘテロ原子を含んでもよい5～8員環は、隣接する置換基が一緒になってアルキレンオキシ基又はアルキレンジオキシ基となり、これがアリール基又はヘテロ環を構成する隣接原子と共に形成する5～8員環が好ましい。例としては、3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イルなどがあげられる。

$R^4$ 及び $R^6$ における「隣接する窒素原子と一緒に形成される置換されてもよい4～10員の含窒素環」は、環内に一つ以上の窒素原子を有し、また一つ以上の酸素原子、硫黄原子が存在してもよい置換又は無置換の環状アミノ基を意味し、たとえば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、アザピシクロヘプチル基、アザピシクロオクチル基などの環状アミノ基があげられる。また、上記4～10員の含窒素環における置換基とは、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OCONR^9R^{10}$ （式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換されてもよいフェニル基を示す。）、置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよいフェニル基からなる群を示す。

「薬学的に許容される塩」とは、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクツピオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスル

- ホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、
- 5 アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

- 本発明のある一定の化合物は不斉中心を有するために、種々なエナンチオマー形で存在する。本発明化合物の全ての光学異性体及び立体異性体並びにそれらの混合物は、本発明の範囲内に入る。本発明は、ラセミ体、1種以上のエナンチオマー、1種以上のジアステレオマー、又はこれらの混合物を包含する。本発明化合物の一部は、例えばケト-エノール互変異性体としても存在する。本発明は、
- 10 全てこのような互変異性体及びそれらの混合物を包含する。

本発明化合物の好ましい態様を示す。

- 15  $R^3$ が $-N(R^4)COR^5$  ( $R^5$ が置換されてもよいアリール基である)である化合物において、 $R^5$ の好ましい態様は、置換若しくは無置換フェニル基であり、フェニル基の好ましい置換基は、ニトロ基、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子、塩素原子) で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ )、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は、同一又は異なっ
- 20 て水素原子、炭素数1~6のアルキル基またはフェニル基である)、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン原子及び炭素数1~6のアルコキシ基からなる群より選ばれる1個以上 (例えば、1~6個、好ましくは、1~4個、より好ましくは、1~2個) である。
- 25 また、 $R^5$ のフェニル基の好ましい置換基として、フェニル基を構成する隣接する原子に結合した置換基が一緒になって炭素数2~3のアルキレンオキシ基 (エチレンオキシ基、プロピレンオキシ基等)、又は炭素数1~3のアルキレンジ

オキシ基（メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等）となり、これがフェニル基を構成する隣接原子と共に形成する5～8員環もあげられる。例としては、3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イルなどがあげられる。

5 持続したDPPIV阻害活性の点からは、R<sup>5</sup>は、好ましくは、置換若しくは無置換フェニル基であり、フェニル基の好ましい置換基は、ニトロ基、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）、-COR<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>（R<sup>9</sup>は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基である）、

10 炭素数1～6のアルキル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個）、またはフェニル基を構成する隣接する原子に結合した置換基と一緒に炭素数2～3のアルキレンオキシ基、又は炭素数1～3のアルキレンジオキシ基となり、これがフェニル基を構成する隣接原子と共に形成する5～8員環である。

15 上記態様の好ましい具体的な化合物は以下のものがあげられる。

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3, 4-メチレンジオキシベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン

20 (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(3-シアノベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-フルオロベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン

(2S, 4S)-1-[(2-ベンゾイルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン

25 (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フ

## ルオロピロリジン

$R^3$ が $-N(R^4)COR^5$  ( $R^5$ が置換されてもよいヘテロアリール基である)である化合物において、持続したDPPIV阻害活性の点からは、 $R^5$ の好ましい態様は、置換若しくは無置換の単環状ヘテロアリール基であり、より好ましくはチ

5 エニル基である。

- $R^5$ のヘテロアリール基の好ましい置換基としては、ニトロ基、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子、塩素原子) で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ )、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHN(R^9)R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は、同
- 10 一又は異なって水素原子、炭素数1~6のアルキル基またはフェニル基である)、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルコキシ基及び置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる1個以上 (例えば、1~6個、好ましくは、1~4個、より好ましくは、1~2個) があげられ、より好ましくは、ニトロ基、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子 (好ましくはフ
- 15 ッ素原子、塩素原子) で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ )、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SO_2R^9$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は、同一又は異なって水素原子、炭素数1~6のアルキル基またはフェニル基である)、炭素数1~6のアルキル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1個以上 (例えば、1~6個、好ましくは、1~4個、より好ましくは、1~2個) があ
- 20 げられ、さらに好ましくは、1個以上 (例えば、1~6個、好ましくは、1~4個、より好ましくは、1~2個) の水酸基で置換されてもよい炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。

上記態様の好ましい具体的な化合物は以下のものがあげられる。

- (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(4-メチル-1, 2,
- 25 3-チアジアゾール-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-ピリジル)カルボニ

- ルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン  
 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(フラン-2-イル)カル  
 ボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン  
 (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-  
 5 イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオ  
 ロピロリジン  
 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(チオフェン-2-イル)  
 カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-ピロリジン  
 (2S, 4S)-1-[[2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)  
 10 カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4  
 -フルオロピロリジン  
 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(チオフェン-3-イル)  
 カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン  
 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(5-メチルチオフェン  
 15 -2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロ  
 リジン  
 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3-メチルチオフェン  
 -2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロ  
 リジン  
 20  $R^3$ が-N( $R^4$ )COR<sup>5</sup>( $R^5$ が、置換されてもよい炭素数1~6のアルキ  
 ル基、または置換されてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基である)である  
 化合物において、 $R^5$ の好ましい態様は、1個以上(例えば、1~6個、好まし  
 くは、1~4個、より好ましくは、1~2個)の水酸基で置換されてもよい炭素  
 数1~6のアルキル基若しくは炭素数3~6のシクロアルキル基が挙げられる。  
 25 上記態様の好ましい具体的な化合物は以下のものがあげられる。  
 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ピバロイルアミノ-1,  
 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[-(2-シクロプロパンカルボニルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン

(2S, 4S)-1-[[2-(1-メチルシクロプロパン-1-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン

R<sup>3</sup>が少なくとも1個の酸素及び/又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよいヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は置換されてもよい）である化合物において、該ヘテロアリールは、持続したDPPIV阻害活性の点からは、単環状が好ましく、チエニル基又はフラニル基がより好ましい。R<sup>3</sup>のヘテロアリール基の好ましい置換基としては、1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個、より好ましくは、1～2個）の水酸基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基若しくは炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。

上記態様の好ましい具体的な化合物は以下のものがあげられる。

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(フラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチルピロリジン

R<sup>3</sup>が-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>である化合物において、R<sup>5</sup>の好ましい態様は、既に述べたR<sup>3</sup>が-N(R<sup>4</sup>)COR<sup>5</sup>（R<sup>5</sup>が置換されてもよいアリール基である場合、R<sup>5</sup>が置換されてもよいヘテロアリール基である場合、およびR<sup>5</sup>が置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基である場合）におけるR<sup>5</sup>の好ましい態様と同一である。

本発明化合物は、ジペプチジルペプチダーゼIVを抑制することができ、よって、インスリン作用を亢進し糖代謝を改善することができ、また、ニューロペプチドYの代謝抑制、T細胞の活性化抑制、癌細胞の内皮への接着抑制、HIVウィ

ルスのリンパ球への進入防止に寄与することができる。

したがって、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤを阻害することで改善  
しうる疾患又は状態、例えば、糖尿病（特に２型）、免疫疾患、関節炎、肥満、  
骨粗しょう症、耐糖性損傷の状態、良性の前立腺肥大、皮膚病などを予防または  
5 治療するための上記医薬を提供する。

免疫疾患のための医薬としては、組織移植における免疫抑制剤；例えば、炎症  
腸病、多発硬化症、慢性関節リウマチ（ＲＡ）の様な様々な自己免疫症でのサイ  
トカイン放出抑制剤、Ｔ細胞へのＨＩＶの侵入防止による、ＡＩＤＳの予防及  
び治療に有用な薬剤、転移防止、特に乳及び前立腺腫瘍の肺への転移を防止する  
10 薬剤などがあげられる。

本発明の医薬は、全身的又は局所的に経口又は直腸内、皮下、筋肉内、静脈内  
、経皮等の非経口投与することができる。

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及び  
その他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される  
15 。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して  
製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、  
被覆剤、糖衣剤、ｐＨ調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し  
、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液  
剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。賦形剤、増量剤として  
20 は、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン  
、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレ  
ングリコールなどやその他常用されるものをあげる事ができる。

また、本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化  
シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

25 本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により  
異なるが、成人に対し、約１～約１０００ ｍｇ /人／日であり、好ましくは約５  
～約５００ ｍｇ /人／日であり、より好ましくは約１０～約２００ ｍｇ /人／日で

あり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

本発明化合物の製法を詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。

また反応に使用する溶媒においても、各反応を阻害しないものであればよく、特に下記の記載に限定されない。

5 式(I)の化合物は、以下の一般的製造法によって製造することができる。

[一般的製造法]

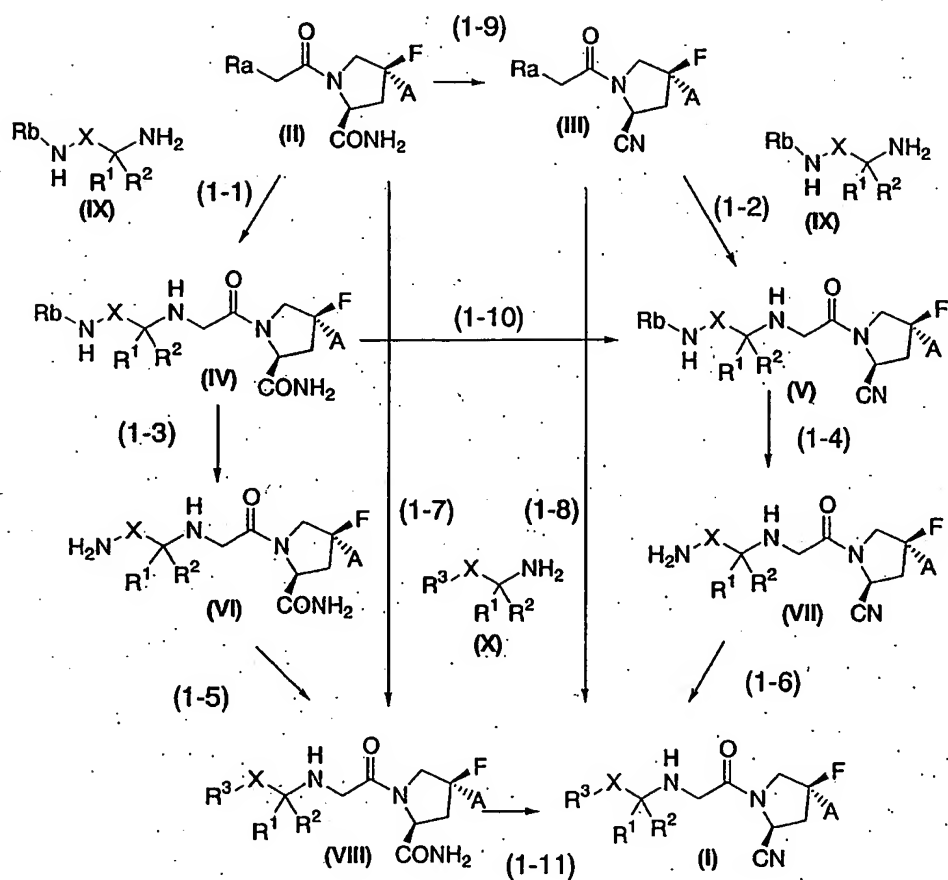
[スキーム1]

10

15

20

25





(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びXは、前記と同意義である。R<sup>a</sup>はハロゲン原子、スルホニルオキシ基等の脱離基を示し、R<sup>b</sup>はアミノ基の保護基を示す。出発原料となる化合物(II)及び化合物(III)については、特許W00238541に製造法が記載されている。化合物(IX)及び化合物(X)の製法は後述する。)

- 5 工程(1-1)、(1-2)、(1-7)或いは(1-8)：脱離基R<sup>a</sup>を有する化合物(II)又は化合物(III)に1級アミン誘導体である化合物(IX)又は化合物(X)を反応させて2級アミン誘導体である化合物(IV)、化合物(V)、化合物(VII)或いは化合物(I)を得る工程である。R<sup>a</sup>として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を有する化合物と、1級アミン類を用い置換反応を行うことができる。この際、これらアミン類を過剰に用いるか、別に塩基を添加してもよい。添加する塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類又は炭酸カリウム等の無機塩基などがあげられる。また、場合により反応を促進させるために、ヨウ化ナトリウム等を添加することができる。この反応に使用する溶媒として、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム等があげられ、反応は0~100℃で行うことができる。
- 10
- 15

- 工程(1-3)及び(1-4)：アミノ基の保護基を脱保護する工程である。この脱保護については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。
- 20

- 例えば、R<sup>b</sup>がtert-ブトキシカルボニル基、トリチル基、o-ニトロベンゼンスルフェニル基等の酸により脱保護される基である化合物(IV)又は化合物(V)を、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用いて脱保護することで、1級のアミノ基を有する化合物(VI)又は化合物(VII)を合成することができる。この際、脱保護は、酸を有機溶媒又は水で希釈又は溶解して行うことができ、反応は-50~50℃で行うことができる。有機溶媒としては、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルム
- 25

アミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等があげられる。  
更に例えば、R<sup>b</sup>がベンジルオキシカルボニル基等の加水素分解反応により脱保護される基である化合物は、パラジウム等の金属触媒を用いた加水素分解反応、水素ガスを用いる反応、ギ酸-ギ酸アンモニウムを例とする試薬の組み合わせによる反応により脱保護することができる。この反応に使用する溶媒としては、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は0~100℃で行うことができる。更に例えば、R<sup>b</sup>がフルオレニルオキシカルボニル基等の塩基により脱保護される基である化合物は、ジエチルアミン、ピペリジン、アンモニア、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用いて脱保護することができる。これらの塩基は、単独で、あるいは溶媒に希釈、溶解又は懸濁して用いることができる。この反応に使用する溶媒としては、水、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等が挙げられ、反応は0~100℃で行うことができる。更に例えば、R<sup>b</sup>がアリルオキシカルボニル基等の金属触媒により脱保護される基である化合物は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等を触媒又は試薬として用いて脱保護することができる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられ、反応は0~100℃で行うことができる。

工程（1-5）及び（1-6）：1級のアミノ基を有する化合物(VI)もしくは化合物(VII)、又はR<sup>3</sup>が式-NHR<sup>4</sup>である化合物(VIII)もしくは化合物(I)を、R<sup>3</sup>が式-N(R<sup>4</sup>)COR<sup>5</sup>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>又は-NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>である化合物(VIII)又は化合物(I)に変換する工程である。合成する化合物により、用いる反応は異なり、これらを以下に例示する。また、単一の工程で変換してもよいし、複数の工程を組み合わせて変換してもよい。

25 （アミノ基をアシル化する方法）：1級のアミノ基を有する化合物(VI)もしくは化合物(VII)、又はR<sup>3</sup>が式-NHR<sup>4</sup>である化合物(VIII)もしくは化合物(I)を用い、R<sup>3</sup>が式-N(R<sup>4</sup>)COR<sup>5</sup>である化合物(VIII)又は化合物(I)に変換する工

程である。

アミド化反応の例として、例えば、アシルクロリドやアシルブロミド等のアシルハライドを用いる反応をあげることができる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、  
5 ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は-50~100℃で行うことができる。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことができ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩又は水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基などがあげられる。

10 また、アミド化反応の別の例として、例えば、1-ベンゾトリアゾリルエステルやスクシンイミジルエステル等の活性エステルを用いる反応をあげることができる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は-50~50℃で行うことができる。

15 また、アミド化反応は、例えば、カルボン酸と脱水縮合剤を用いて行うこともできる。脱水縮合剤には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール等があげられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。

20 この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は-50~50℃で行うことができる。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、  
25 2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩又は水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基があげられる。また、例えば、カルボン酸とクロル炭酸エステル等から得られる混合酸無水物を用いてアミド化反応を行うことができる。これ

らの反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩又は水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基があげられる。

アミノ基をアミノカルボニル化する方法としては、モルホリン-4-カルボニルクロリド等のアミノカルボニルハライドを用いてアミノ基のアミノカルボニル化を行う方法があげられる。これらの反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩又は炭酸カリウム等の無機塩基などがあげられる。

(アミノ基をスルホニル化する方法) : 1級のアミノ基を有する化合物(VI) もしくは化合物(VII)、又は $\text{R}^3$ が式 $-\text{NHR}^4$ である化合物(VIII) もしくは化合物(I)を用い、 $\text{R}^3$ が $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ である化合物(VIII)又は化合物(I)に変換する工程である。例えば、スルホニルクロリドとアミン体原料を用いることでスルホンアミド体を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、反応は $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩又は炭酸カリウム等の無機塩基などがあげられる。

(アミノ基をアルキル化する方法) : 例えば、1級のアミノ基を有する化合物(VI) もしくは化合物(VII)、又は $R^3$ が式 $-NHR^4$ である化合物(VIII) もしくは化合物(I)を用い、 $R^3$ が式 $-NR^4R^6$ である化合物(VIII)又は化合物(I)に変換する工程である。

- 5      例えば、用いる原料は異なるが反応としては工程(1-1)、(1-2)、(1-7) 或いは(1-8)で説明した方法と同様の方法を用いてN-アルキル誘導体を合成することができる。

また、例えば、還元的アミノ化によりN-アルキル化することができる。これは、アミノ誘導体とアルデヒド誘導体又はケトン誘導体を用い、適当な還元法を用いた条件下で反応を行う方法である。用いる還元法としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤による方法や、パラジウムなどを用いた水素添加による方法などがあげられる。この反応に使用する溶媒としては、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水等が挙げられ、反応は $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ で行うことができる。

10      15

(アミド体をN-アルキル化する方法) :  $R^3$ が式 $-NHCOR^5$ である化合物(VIII) 又は化合物(I)を用い、 $R^3$ が式 $-N(R^4)COR^5$ である化合物(VIII)又は化合物(I)に変換する工程である。

例えば、アルキルハライドなどのアルキル化試薬を作用させて目的物を得ることができる。この際適当な塩基を添加して反応を行うが、塩基として水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等があげられる。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、反応は $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ で行うことができる。

20

(スルホンアミド体をN-アルキル化する方法) :  $R^3$ が式 $-NH\text{SO}_2R^5$ である化合物(VIII) 又は化合物(I)を用い、 $R^3$ が式 $-N(R^4)\text{SO}_2R^5$ である化合物(VIII)又は化合物(I)に変換する工程である。

25

例えば、アルキルハライドなどのアルキル化試薬を作用させて目的物を得ることができる。この際適当な塩基を添加して反応を行うが、塩基として水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等があげられる。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルム  
5 アミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、反応は-50~50℃で行うことができる。

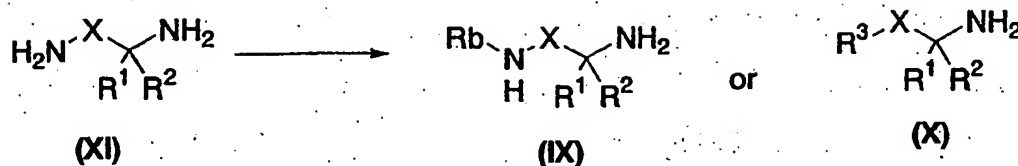
また、光延反応を用い目的物を合成することができる。この際、例えば、アルコール体、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンを用いる。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒド  
10 ロフラン、ジオキサン等があげられ、反応は-50~50℃で行うことができる。

工程(1-9)、(1-10)及び(1-11)：ピロリジン環2位に位置するカルバモイル基をニトリル基に変換する工程である。例えば、無水トリフルオロ酢酸を用いる方法があげられる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、  
15 N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、反応は-50~50℃で行うことができる。この際、場合によってはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を加えることができる。また、別の例としてオキシ塩化リンを用いる方法があげられる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、  
20 ジオキサン、ピリジン等が挙げられ、それらを単独又は2種類以上混合して用いることができ、この反応は-50~50℃で行うことができる。またこの反応は、イミダゾール等を添加しても良い。

また、別の例としては塩化シアヌルとN,N-ジメチルホルムアミドを用いる方法があげられる。この反応に使用する溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、  
25 ム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン等が挙げられ、それらを単独又は2種類以上混合することもでき、反応は-50~50℃で行うことができる。

## 化合物(I X)及び化合物(X)

[スキーム 2]



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^b$ 及び $\text{X}$ は、前記と同意義である。 $\text{R}^3$ に関しては、前記のうち式 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^6$ を意味する。

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は、前記と同意義である。)

本工程は、ジアミン体(XI)を原料とし保護基 $\text{R}^b$ のついたアミン体(IX)または官能基変換したアミン体(X)を得る工程である。

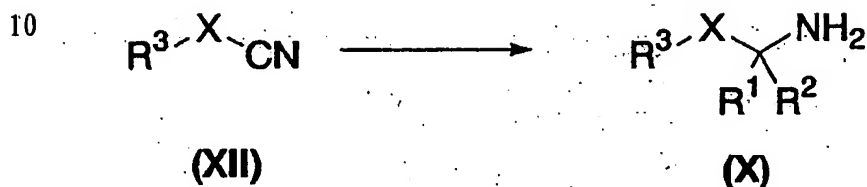
例えば化合物(IX)を得る工程、即ちアミノ基に保護基を導入する方法については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。例えば、 $\text{R}^b$ がtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、o-ニトロベンゼンスルフェニル基等の保護基導入においては、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ベンジルオキシカルボニルクロリド、フルオレニルカルボニルクロリド、トリチルクロリド、o-ニトロベンゼンスルフェニルクロリドなどを用い、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル、水等の単一又は混合した溶媒中、反応は $-50\sim 100^\circ\text{C}$ で反応を行うことができる。この際反応は、適当な塩基を用いて行うことができ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸

カリウム等の有機酸塩又は水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基があげられる。

例えば化合物(X)において $R^3$ が式 $-N(R^4)COR^5$ 、 $-N(R^4)SO_2R^5$  5  
或いは $-NR^4R^5$ の場合、スキーム1で述べた工程(1-5)或いは(1-6)  
に記載された方法を組み合わせて製造することができる。

### 化合物(X)

[スキーム3]



{式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びXは、前記と同意義である。 $R^3$ に関しては、前記のう  
15 ち式 $-CH=CH-R^7$ 、 $-C\equiv C-R^7$ 或いは置換されてもよいヘテロアリール  
基を意味する。 $R^7$ は、前記と同意義である。}

本工程は、シアノ体(XII)を原料としてアミン体(X)を得る工程である。

例えば $R^1$ 及び $R^2$ がメチル基の場合、メチルマグネシウムブロミドやメチルリ  
チウムなどを用いてシアノ体(XII)からアミン体(X)を得ることができる。この際  
20 、無水塩化セリウムなどを添加することができる。この反応に使用する溶媒とし  
てはジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン  
、ジオキサン、トルエン、ジエチルエーテル等が挙げられ、反応は $-78\sim 100^\circ\text{C}$   
で行うことができる。



## 実施例

以下実施例及び参考例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 参考例1

## 5 (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

W00238541に記載されている方法で合成した(2S, 4S)-2-アミノカルボニル-4-フルオロピロリジン塩酸塩(43.0g)をN, N-ジメチルホルムアミド(255mL)に懸濁し、氷-食塩にて冷却した。クロロアセチルクロリド(22.3mL)を一気に加え、10分後に内温を-7~-2℃に保ちながらトリエチルアミン(74.7mL)を1時間で滴下した。更に、内温を-7~+2℃に保ちながら1時間攪拌した。塩化シアヌル(28.2g)を粉末のまま5分間で加え、徐々に昇温した。50分後、固化した反応液を水(1000mL)と氷(500g)からなる氷水にあげ、析出した結晶を濾取し、水(400mL)で洗浄し、乾燥して無色粉末の表題化合物(41.94g)を得た。

MS(ESI pos.) $m/z$ :213([M+Na]<sup>+</sup>).

15 HRMS(ESI pos.):calcd for C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>ONa[M+Na]<sup>+</sup> 213.0207, found 213.0201.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.50(1H, d, J=51.8Hz), 5.02-4.96(1H, m), 4.51 & 4.39(2H, ABq, J=14.2Hz), 3.97(1H, dd like, J=23.6, 12.4Hz), 3.76(1H, ddd, J=39.3, 12.4, 3.4Hz), 2.6-2.3(2H, m).

## 実施例1

## 20 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3, 4-メチレンジオキシベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(1) [2-(3, 4-メチレンジオキシベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミンの合成

1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン(298mg)をジクロロメタン(3.4mL)に溶解し、氷冷下で3, 4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド(312mg)を少しずつ加え、氷冷で10分間攪拌した後、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテル(15mL)を加えた後、氷冷下6M塩酸水溶液(10mL)を滴下した。反応液を分液後、水相を更にエーテル(15mL)で洗浄した。水相を氷冷後、5M水酸化ナトリウム水溶液(12mL)を加え、クロロホルム(20mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、無色油状物質として表題化合物 (349mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 237 ( $[M+H]^+$ ), 259 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 235 ( $[M-1]^-$ ).

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34 (1H, dd,  $J=8.0, 1.7$ Hz), 7.31 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 6.83 (1H, brd,  $J=7.9$ Hz), 6.66 (1H, brs), 6.02 (2H, s), 3.30 (2H, d,  $J=5.8$ Hz), 1.32 (2H, brs), 1.17 (6H, s).

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3, 4-メチレンジオキシベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成  
[2-(3, 4-メチレンジオキシベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミン (242mg) をメタノール (7.3mL) に溶解し、室温で(2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (98mg) とヨウ化カリウム (127mg) を加えて3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=30:1:0.1) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (174mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 391 ( $[M+H]^+$ ), 413 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 389 ( $[M-1]^-$ ).

15 HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{19}H_{24}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  391.1782, found 391.1764.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.08 (1H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7$ Hz), 7.39 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 6.97 (1H, brd,  $J=8.1$ Hz), 6.09 (2H, s), 5.49 (1H, brd,  $J=53.2$ Hz), 5.00-4.93 (1H, m), 3.96 (1H, dd,  $J=23.8, 12.6$ Hz), 3.74 (1H, ddd,  $J=39.3, 12.8, 3.6$ Hz), 3.52-3.26 (2H, m), 3.24-3.16 (2H, m), 2.62-2.26 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s).

## 20 実施例2

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(1) [2-[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミンの合成

25 3-(メチルスルホニル)ベンゾイックアシッド (296mg) をアセトン (3.0mL) に懸濁し、氷冷下でトリエチルアミン (206 $\mu$ L) を加えた。シアヌル酸クロリド (139mg) を加えた後、更にアセトン (3.0mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム (5.0mL) を加えた。氷冷下、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (296mg) を加え、10分間攪拌した後、室温に戻して20分間攪拌した。反応液を減圧

下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (20mL) を加えた。氷冷下、6M 塩酸水溶液 (8.0mL) を加えて攪拌した後、有機相を分離した。氷冷下、水相に 5M 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0mL) を加えて、クロロホルム (20mL) で抽出を 3 回行った。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル  
 5 カラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水溶液 = 15:1:0.1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (225mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 271 ( $[M+H]^+$ ), 293 ( $[M+Na]^+$ ), 541 ( $[2M+H]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 269 ( $[M-1]^-$ ).

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 8.08 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.68 (1H, t,  $J=7.8$ Hz), 6.95 (1H, brs), 3.35 (2H, d,  $J=5.6$ Hz), 3.10 (3H, s), 1.35 (2H, brs), 1.20 (6H, s).

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 1 (2) と同様の方法で [2-[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミン (210mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (67mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (113mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 425 ( $[M+H]^+$ ), 447 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 423 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{19}H_{26}FN_4O_4S$   $[M+H]^+$  425.1659, found 425.1646.

$^1H$ -NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.60 (1H, m), 8.36 (1H, brs), 8.19 (1H, d,  $J=6.8$ Hz), 8.08 (1H, brd,  $J=7.5$ Hz), 7.76 (1H, brt,  $J=7.9$ Hz), 5.49 (1H, brd,  $J=53.2$ Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 3.97 (1H, dd,  $J=23.9, 12.4$ Hz), 3.87-3.18 (8H, m), 2.62-2.26 (2H, m), 1.96 (1H, brs), 1.04 (6H, s).

### 実施例 3

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

25 (1) (2-アミノ-2-メチルプロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (2.42mg) をテトラヒドロフラン (50mL) に溶解し、氷冷した。攪拌しながら、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.00g) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を 5 分間かけて滴下した。反応液を氷冷下 30 分間攪拌した後、

不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテル (50mL) と 0.4M 塩酸 (50mL) を加え分液した。水相に 5M 水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) を加え、クロロホルム (30mL) で抽出を 2 回行った。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、無色固体として表題化合物 (2.44g) を得た。

5 MS (ESI pos.)  $m/z$ : 189 ( $[M+H]^+$ ), 211 ( $[M+Na]^+$ ).

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.70 (1H, brt,  $J=6.1$ Hz), 2.80 (2H, d,  $J=6.1$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.30 (2H, brs), 0.92 (6H, s).

(2) (2S, 4S)-1-[[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

10 (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (0.95g) と (2-アミノ-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.88g) をメタノール (20mL) に溶解し、ヨウ化カリウム (0.83g) を加えて室温で一晩攪拌した。更に 50℃ で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 25%アンモニア水溶液=10

15 0:2:0.2) で精製した。(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを除去することができなかったため、溶出分画の溶媒留去残渣をテトラヒドロフラン (30mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.09g)、4-ジメチルアミノピリジン (12mg) 及び 0.5M 水酸化ナトリウム水溶液 (10mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50mL) と飽和食塩水 (50mL) を加え分液した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 25%アンモニア水溶液=100:2:0.2) で精製し、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (1.08g) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 343 ( $[M+H]^+$ ), 365 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 341 ( $[M-H]^-$ ).

25 HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{16}H_{28}FN_4O_3$   $[M+H]^+$  343.2145, found 343.2134.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.64 (1H, brt,  $J=6.1$ Hz), 5.48 (1H, brd,  $J=53.5$ Hz), 4.97-4.91 (1H, m), 3.91 (1H, dd,  $J=24.6, 12.5$ Hz), 3.71 (1H, ddd,  $J=39.6, 12.5, 3.5$ Hz), 3.38 and 3.23 (2H, AB q,  $J=16.5$ Hz), 2.87 (2H, d,  $J=6.1$ Hz), 2.60-2.25 (2H, m), 1.76 (1H, brs), 1.38 (9H, s), 0.94 (6H, s).

(3) (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩の合成

(2S, 4S)-1-[[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (100mg) を酢酸エチル (0.5mL) に溶解し、4M 塩酸-酢酸エチル溶液 (0.5mL) を加えて室温で4時間攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥し無色粉末として表題化合物(88mg)を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 243 ([M+H]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 277 ([M+Cl]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 243.1621, found 243.1639.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (3H, brs), 5.57 (1H, brd, J=50.7Hz), 5.11-5.04 (1H, m), 4.32-3.72 (4H, m), 3.21 (2H, s), 2.58-2.33 (2H, m), 1.43 (6H, s).

(4) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (84mg) をジメチルホルムアミド (0.5mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (111μL) を滴下した。氷冷下、懸濁液に2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (50mg) を加えて10分間攪拌後、室温に昇温して一晩攪拌した。再び氷冷し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の1:1混合液 (20mL) を加えて攪拌後、酢酸エチル (20mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (20mL) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、無色アモルファスとして表題化合物 (68mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 415 ([M+H]<sup>+</sup>), 437 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 413 ([M-1]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 415.1757, found 415.1753.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (1H, m), 7.76 (1H, t, J=7.6Hz), 7.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.65 (1H, d, J=7.6Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz), 5.49 (1H, brd, J=53.2Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=23.7, 12.2Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.6, 12.6, 3.4Hz), 3.52-3.26 (2H, m), 3.25-3.18 (2H, m), 2.62-2.26 (2H, m), 1.05 (6H, s).

#### 実施例4

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3-ピリジル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (100mg) をジメチルホルムアミド (0.5mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (177 $\mu$ L) を滴下した。氷冷下、懸濁液にニコチノイルクロリド塩酸塩 (51mg) を加えた後、更にジメチルホルムアミド (0.5mL) を加えて10分間攪拌後、室温に昇温して1晩攪拌した。氷冷下、10%炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の1:1混合液 (20mL) を加えて攪拌後、クロロホルム (25mL) で抽出を3回行った。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 2.8%アンモニア水溶液=20:1:0.1) で精製し、黄色油状物質として表題化合物 (23mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 348 ([M+H]<sup>+</sup>), 370 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 346 ([M-1]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 348.1836, found 348.1831.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.00 (1H, d, J=1.6Hz), 8.70 (1H, dd, J=4.7, 1.6Hz), 8.46 (1H, m), 8.18 (1H, dt, J=7.9, 2.0Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 5.50 (1H, brd, J=52.7Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=23.8, 12.3Hz), 3.74 (1H, ddd, J=39.6, 12.5, 3.5Hz), 3.48 and 3.30 (2H, ABq, J=16.6Hz), 3.28-3.22 (2H, m), 2.60-2.25 (2H, m), 1.06-1.03 (6H, m).

#### 実施例5

(2S, 4S)-1-[(2-ベンゼンスルホニルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (95mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1mL) に溶解し、氷冷した。トリエチルアミン (0.13mL)、次いでベンゼンスルホニルクロリド (48mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.2mL) 溶液を加えて、氷冷下30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL) 及び飽和食塩水 (20mL) を加えて分液した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、無色アモルファスとして表題化合物 (90mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 383 ([M+H]<sup>+</sup>), 405 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 381 ([M-1]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 383.1553, found 383.1551.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.82 (2H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 7.67-7.55 (4H, m), 5.49 (1H, brd, J=53.

0Hz), 4.98-4.92 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=24.3, 12.1Hz), 3.66 (1H, ddd, J=39.4, 12.5, 3.4Hz), 3.33 and 3.18 (2H, ABq, J=16.5Hz), 2.63 (2H, s), 2.53-2.30 (2H, m), 0.96 (6H, s).

#### 実施例6

(2S, 4S)-1-[[2-(N-ベンゼンスルホニル-N-メチル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(2S, 4S)-1-[(2-ベンゼンスルホニルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (57mg) とトリフェニルホスフィン (59mg) をテトラヒドロフラン (3mL) に溶解し、室温でメタノール (0.009mL) とジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液として98mg) を加えた。室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 25%アンモニア水溶液=100:3:0.3~100:5:0.5) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (25mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 397 ([M+H]<sup>+</sup>), 419 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 395 ([M-H]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 397.1710, found 397.1718.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (2H, brd, J=8.4Hz), 7.72-7.60 (3H, m), 5.49 (1H, brd, J=52.7Hz), 4.98-4.92 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=24.1, 12.0Hz), 3.70 (1H, ddd, J=39.5, 12.5, 3.2Hz), 3.46 and 3.30 (2H, ABq, J=17.4Hz), 2.92 (2H, s), 2.78 (3H, s), 2.60-2.26 (2H, m), 1.07 (6H, s).

#### 実施例7

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(4-シアノベンジル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (315mg) と4-シアノベンズアルデヒド (131mg) をクロロホルム (5mL) に懸濁し、室温で30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (424mg) を加え、更に室温で30分間攪拌した。反応液にクロロホルム (50mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) 及び飽和食塩水 (20mL) を加えて分液した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 25%アンモニア水溶液=100:3:0.3~100:5:0.5) で精製し、無色ガムとして表題化合物 (217mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 358 ( $[M+H]^+$ ), 380 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 356 ( $[M-H]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{19}H_{25}FN_5O$   $[M+H]^+$  358.2043, found 358.2044.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.77 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.2$ Hz), 5.49 (1H, brd,  $J=52.8$ Hz), 4.99–4.93 (1H, m), 3.89 (1H, dd,  $J=24.1, 11.6$ Hz), 3.68 (1H, ddd,  $J=39.6, 12.4, 3.3$ Hz), 3.32 and 3.17 (2H, ABq,  $J=16.3$ Hz), 2.60–2.25 (4H, m), 0.98 (6H, s).

#### 実施例 8

(2S, 4S)-1-[[2-[N-ベンゾイル-N-(4-シアノベンジル)]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(4-シアノベンジル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン (62mg) をクロロホルム (1.0mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (24  $\mu$ L) 及びベンゾイルクロリド (62mg) のクロロホルム (200  $\mu$ L) 溶液を滴下した後、室温で2時間攪拌した。氷冷下、5%炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の1:1混合液 (20mL) を加えて攪拌後、酢酸エチル (25mL) で抽出した。抽出液を水 (20mL) 及び飽和食塩水 (20mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 2.8%アンモニア水溶液 = 30:1:0.1) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (61mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 462 ( $[M+H]^+$ ), 484 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 460 ( $[M-H]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{26}H_{29}FN_5O_2$   $[M+H]^+$  462.2305, found 462.2307.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88–7.72 (2H, m), 7.60–7.20 (7H, m), 5.61–5.30 (1H, brd,  $J=51.8$ Hz), 5.08–4.92 (1H, m), 4.81 (2H, brs), 3.89 (1H, dd,  $J=24.0, 12.5$ Hz), 3.80–3.54 (1H, m), 3.50–3.20 (4H, m), 2.60–2.25 (2H, m), 1.11 (4.3H, s), 0.85 (1.7H, s).

本化合物は $^1H$ -NMRで回転異性体を観測した。存在比はジメチルのピーク積分値より約5:2であった。DMSO- $d_6$ 中100℃まで加熱することにより、収束する傾向があることを確認した。

#### 実施例 9

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(フラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(1) [1-(フラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミンの合成



- 2-フロニトリル (2g) をトルエン (136mL) に溶解し、室温で、メチルマグネシウム  
 ブロミド (3M / ジエチルエーテル溶液, 21.4mL) を滴下した。オイルバスで7時間加熱還  
 流した後、反応液を氷冷してエタノール (13.6mL) をゆっくり滴下した。懸濁液をセラ  
 イトを通じて濾過し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 5 フィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 25%アンモニア水溶液=60:1:0.  
 1) で精製し、褐色液状物質として表題化合物 (131mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 126 ( $[M+H]^+$ ), 109 ( $[M-NH_2]^+$ ).

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz), 6.30 (1H, dd, J=3.3, 1.9Hz), 6.22 (1H, dd,  
 J=3.3, 0.9Hz), 1.62 (6H, s).

- 10 (2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(フラン-2-イル)-1-メ  
 チル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例1 (2) と同様の方法で[1-(フラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミン (1  
 10mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン  
 (67mg) を用いて褐色ガム状物質として表題化合物 (20mg) を得た。

- 15 MS (ESI pos.) m/z: 302 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 278 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{14}H_{18}FN_3O_2Na$   $[M+Na]^+$  302.1281, found 302.1277.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz), 6.35 (1H, m), 6.21 (1H, dd, J=3.2, 0.9H  
 z), 5.40 (1H, brd, J=50.8Hz), 4.95-4.87 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=23.9, 12.6Hz), 3.61 (1H, ddd, J  
 =39.6, 12.5, 3.3Hz), 3.21 and 3.02 (2H, ABq, J=16.0), 2.60-2.22 (2H, m), 1.44-1.32 (6H, m).

- 20 実施例10

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(チオフェン-3-イル)-1-メチ  
 ル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(1) [1-(チオフェン-3-イル)-1-メチル]エチルアミンの合成

- 無水塩化セリウム (5.0g) をテトラヒドロフラン (40mL) に懸濁させ、室温で一晩攪拌  
 25 した。ドライアイス及びアセトンによる冷却下、懸濁液にメチルリチウム (1.2M / ジエ  
 チルエーテル溶液, 16.3mL) をゆっくり滴下し、30分間攪拌した。同温度にてこの反応  
 系に、3-シアノチオフェン (710mg) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 溶液を滴下した。  
 少しずつ昇温しながら攪拌を続け、5時間かけて室温に昇温した。氷冷下、反応液を攪拌  
 しながら25%アンモニア水溶液 (12.5mL) を滴下した。懸濁液をセライトを通じて濾過

し、得られた濾液のジエチルエーテル (25mL) による抽出を行い、抽出液を飽和食塩水 (20mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮し、黒色油状物質として表題化合物 (203mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 142 ( $[M+H]^+$ ), 164 ( $[M+Na]^+$ ), 125 ( $[M-NH_2]^+$ ).

5  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 (1H, dd,  $J=5.2, 3.2$ Hz), 7.13 (1H, d,  $J=1.4$ Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=3.2, 1.3$ Hz), 1.49 (6H, s).

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(チオフェン-3-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 1 (2) と同様の方法で [1-(チオフェン-3-イル)-1-メチル]エチルアミン (174mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (106mg) を用いて、黒色油状物質として表題化合物 (80mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 318 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 294 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{14}H_{18}FN_3ONaS[M+Na]^+$  318.1052, found 318.1060.

15  $^1H$ -NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.45 (1H, dd,  $J=5.0, 3.0$ Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=3.0, 1.4$ Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=5.0, 1.4$ Hz), 5.40 (1H, brd,  $J=52.1$ Hz), 4.95-4.87 (1H, m), 3.82 (1H, dd,  $J=24.1, 12.4$ Hz), 3.60 (1H, ddd,  $J=39.7, 12.4, 3.4$ Hz), 3.18 and 3.00 (2H, ABq,  $J=16.1$ Hz), 2.56-2.22 (2H, m), 1.40-1.35 (6H, m).

#### 実施例 11

20 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(1) [2-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)-1, 1-ジメチル]エチルアミンの合成

25 実施例 1 (1) と同様に 4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-カルボニルクロリド (304mg) と 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (329mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (338mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 215 ( $[M+H]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 213 ( $[M-1]^-$ ).

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル

## ルピロリジンの合成

実施例1 (2)と同様の方法で[2-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-  
イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミン (256mg) と (2S, 4S)-1-  
クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (103mg) を用いて無色アモル  
5 ファスとして表題化合物 (107mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 369 ( $[M+H]^+$ ), 391 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 367 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{15}H_{22}FN_5O_2S$   $[M+H]^+$  369.1509, found 369.1516.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75-8.60 (1H, m), 5.61-5.30 (1H, m), 4.99-4.92 (1H, m), 3.94 (1H,  
dd, J=23.9, 12.6Hz), 3.83-3.61 (1H, m), 3.45-3.21 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.62-2.25 (2H, m), 1.9  
10 0-1.80 (1H, brs), 1.04 (6H, s).

## 実施例12

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(3-シアノベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチ  
ル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例3と同様の方法で3-シアノベンゾイルクロリド (45mg) と (2S, 4S)-1-  
15 [(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロ  
ピロリジン2塩酸塩 (93mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (28mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 371 ( $[M+H]^+$ ), 394 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 370 ( $[M-1]^-$ ). HRMS (ESI p  
os.): calcd for  $C_{19}H_{23}FN_5O_2$   $[M+H]^+$  372.1836, found 372.1848.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52-8.44 (1H, m), 8.29 (1H, t, J=1.4Hz), 8.50 (1H, dt, J=7.9, 1.4H  
20 z), 8.03-7.98 (1H, m), 7.69 (1H, t, J=7.9Hz), 5.46 (1H, brd, J=52.8Hz), 4.99-4.92 (1H, m), 3.96  
(1H, dd, J=25.0, 12.2Hz), 3.73 (1H, ddd, J=39.6, 12.7, 3.3Hz), 3.52-3.23 (4H, m), 2.62-2.25 (2  
H, m), 1.04 (6H, s).

## 実施例13

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-フルオロベンゾイル)アミノ  
25 -1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例3と同様の方法で2-フルオロベンゾイルクロリド (43mg) と (2S, 4S)-1-  
-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロ  
ピロリジン2塩酸塩 (95mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (71mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 365 ( $[M+H]^+$ ), 387 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 363 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{18}H_{23}F_2N_4O_2$   $[M+H]^+$  365.1789, found 365.1772.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20-8.05 (1H, m), 7.63 (1H, td,  $J=7.6, 1.7$ Hz), 7.58-7.48 (1H, m), 7.34-7.24 (2H, m), 5.49 (1H, brd,  $J=53.0$ Hz), 4.98-4.92 (1H, m), 3.94 (1H, dd,  $J=23.4, 12.7$ Hz), 3.73 (1H, ddd,  $J=41.2, 12.0, 3.4$ Hz), 3.51-3.27 (2H, m), 3.26-3.20 (2H, m), 2.60-2.26 (2H, m), 1.04 (6H, s).

#### 実施例 14

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-キノキサリン)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

(1) [2-(2-キノキサリン)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミンの合成

実施例 1 (1) と同様の方法で、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (176mg) と 2-キノキサリンカルボニルクロリド (193mg) を用いて、無色固体として表題化合物 (140mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 267 ( $[M+Na]^+$ ).

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (1H, brt,  $J=6.1$ Hz), 8.26-8.18 (2H, m), 8.04-7.95 (2H, m), 3.28 (2H, d,  $J=6.1$ Hz), 1.07 (6H, s).

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-キノキサリン)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 1 (2) と同様の方法で、(2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (48mg) と [2-(2-キノキサリン)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミン (123mg) を用いて、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (86mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 399 ( $[M+H]^+$ ), 421 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 397 ( $[M-H]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{20}H_{24}FN_6O_2$   $[M+H]^+$  399.1945, found 399.1944.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50 (1H, s), 8.78 (1H, brt,  $J=6.1$ Hz), 8.26-8.18 (2H, m), 8.04-7.94 (2H, m), 5.51 (1H, brd,  $J=51.8$ Hz), 5.04-4.97 (1H, m), 4.00 (1H, dd,  $J=25.0, 12.7$ Hz), 3.78 (1H, ddd,  $J=39.5, 12.5, 3.4$ Hz), 3.55 and 3.38 (2H, ABq,  $J=16.6$ Hz), 3.36 (2H, d,  $J=6.1$ Hz), 2.62-2.30 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 1.09 (6H, s).

#### 実施例 15

(2S, 4S)-1-[[2-[3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル]カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例3と同様の方法で3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニルクロリド (82mg) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (111mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (86mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 462 ( $[M+H]^+$ ), 484 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 460 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{22}H_{26}FN_5O_3Cl$   $[M+H]^+$  462.1708, found 462.1726.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61-7.42 (4H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 5.46 (1H, brd,  $J=53.2$ Hz), 4.99-4.93 (1H, m), 3.89 (1H, dd,  $J=24.0, 12.0$ Hz), 3.79-3.57 (1H, m), 3.36-3.10 (2H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.60-2.26 (2H, m), 0.88 (6H, s).

#### 実施例16

(2S, 4S)-1-[[2-(1-アダマンチル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例3と同様の方法で1-アダマンタンカルボニルクロリド (67mg) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (117mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (80mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 405 ( $[M+H]^+$ ), 427 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 403 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{22}H_{34}FN_4O_2$   $[M+H]^+$  405.2666, found 405.2660.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.16-7.05 (1H, m), 5.50 (1H, brd,  $J=53.0$ Hz), 5.05-4.93 (1H, m), 4.10-3.85 (1H, m), 3.84-3.62 (1H, m), 3.53-3.20 (2H, m), 3.05-2.97 (2H, m), 2.60-2.25 (2H, m), 2.02-1.92 (3H, m), 1.86-1.60 (12H, m), 0.94 (6H, s).

#### 25 実施例17

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(5-メチル-2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例3と同様の方法で4-メチル-2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-

カルボニルクロリド (62mg) と (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (97mg) を用いて淡黄色アモルファスとして表題化合物 (64mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 428 ( $[M+H]^+$ ), 450 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 426 ( $[M-1]^-$ ).

5 HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{21}H_{27}FN_3O_2$ ,  $[M+H]^+$  428.2210, found 428.2200.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35-8.25 (1H, m), 8.07 (2H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.59 (2H, t,  $J=7.8$ Hz), 7.50-7.42 (1H, m), 5.46 (1H, brd,  $J=52.9$ Hz), 5.02-4.95 (1H, m), 3.97 (1H, dd,  $J=24.1, 12.3$ Hz), 3.86-3.65 (1H, m), 3.53-3.17 (4H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.05 (6H, s).

#### 実施例 18

10 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-フェニル-3-プロピルピラゾール-4-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 3 と同様の方法で 1-フェニル-5-N-プロピルピラゾール-4-カルボニルクロリド (66mg) と (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (92mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (79mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 455 ( $[M+H]^+$ ), 477 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 453 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{24}H_{32}FN_5O_2$ ,  $[M+H]^+$  455.2571, found 455.2555.

20  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (1H, s), 7.95-7.85 (1H, m), 7.61-7.43 (5H, m), 5.48 (1H, brd,  $J=52.5$ Hz), 5.02-4.94 (1H, m), 3.96 (1H, dd,  $J=23.7, 12.3$ Hz), 3.86-3.64 (1H, m), 3.58-3.30 (2H, m), 3.26-3.16 (2H, m), 2.97-2.85 (2H, m), 2.62-2.26 (2H, m), 1.46-1.32 (2H, m), 1.04 (6H, s), 0.70 (3H, t,  $J=7.0$ Hz).

#### 実施例 19

25 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(2-ピリジル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 4 と同様の方法でピコリノイルクロリド塩酸塩 (51mg) と (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (100mg) を用いて黄色油状物質として表題化合物 (31mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 348 ( $[M+H]^+$ ), 370 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 346 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{17}H_{23}FN_5O_2$   $[M+H]^+$  348.1836, found 348.1831.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69–8.63 (1H, m), 8.61–8.52 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.00 (1H, td,  $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.65–7.57 (1H, m), 5.46 (1H, brd,  $J=52.8$ Hz), 5.01–4.94 (1H, m), 3.96 (1H, dd,  $J=23.9, 11.8$ Hz), 3.86–3.64 (1H, m), 3.54–3.24 (4H, m), 2.62–2.25 (2H, m), 1.04 (6H, s).

## 5 実施例 20

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-[4-[(N, N-ジメチルアミノ)メチレン]アミノ]スルホニル]ベンゾイル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例 4 と同様の方法でスルファミドベンゾイルクロリド・N, N-ジメチルホルムアミドコンプレックス (72mg) と (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (81mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (55mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 481 ( $[M+H]^+$ ), 503 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 479 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{21}H_{30}FN_6O_4S$   $[M+H]^+$  481.2033, found 481.2027.

15  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44–8.36 (1H, m), 8.24 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 5.60–5.35 (1H, m), 4.99–4.92 (1H, m), 3.95 (1H, dd,  $J=24.1, 12.4$ Hz), 3.84–3.63 (1H, m), 3.52–3.19 (4H, m), 3.15 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.62–2.25 (2H, m), 2.00–1.98 (1H, brs), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s).

## 実施例 21

20 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(5-メチル-2-トリフルオロメチルフラン-3-イル)カルボニル]アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 4 と同様の方法で 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-カルボニルクロリド (51mg) と (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (83mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (60mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 419 ( $[M+H]^+$ ), 441 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 417 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{18}H_{23}F_4N_4O_3S$   $[M+H]^+$  419.1706, found 419.1691.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30–8.22 (1H, m), 6.63 (1H, s), 5.49 (1H, brd,  $J=53.0$ Hz), 4.98–4.

92 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=24.1, 12.3 Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.7, 12.4, 3.4 Hz), 3.48-3.24 (2H, m), 3.24-3.08 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.95-1.85 (1H, brs), 1.00 (6H, s).

## 実施例 2 2

- (2 S, 4 S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(4-モルホリノ)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 4 と同様の方法でモルホリン-4-カルボニルクロリド (50mg) と (2 S, 4 S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (117mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (105mg) を得た。

- MS (ESI pos.) m/z: 356 ( $[M+H]^+$ ), 378 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 354 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{16}H_{27}FN_5O_3$   $[M+H]^+$  356.2098, found 356.2105.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6.36-6.26 (1H, m), 5.46 (1H, brd, J=53.0 Hz), 4.99-4.92 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=24.0, 12.5 Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.4, 12.8, 3.4 Hz), 3.61-3.47 (4H, m), 3.46-3.19 (6H, m), 3.00 (2H, d, J=5.8 Hz), 2.62-2.25 (2H, m), 1.90-1.80 (1H, brs), 0.95 (6H, s).

- 15 実施例 2 3

(2 S, 4 S)-1-[[2-(2-カルボキシフェニル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

- (2 S, 4 S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (158mg) をジオキサン (2mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.14mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (2mL) を加えた。更に、無水フタル酸 (74mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を樹脂カラムクロマトグラフィー (樹脂: トヨパール、展開溶媒: 0.1M 塩酸水溶液) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 (123mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 391 ( $[M+H]^+$ ), 413 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) m/z: 389 ( $[M-1]^-$ ).

- 25 HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{19}H_{24}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  389.1625, found 389.1640.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.64 (1H, brt, J=6.1 Hz), 7.95-7.51 (4H, m), 5.57 (1H, brd, J=52.8 Hz), 5.13-5.05 (1H, m), 4.34-3.42 (6H, m), 2.58-2.40 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (3H, s).

## 実施例 2 4

(2 S, 4 S)-2-シアノ-1-[[2-(2-シアノベンゼン)スルホニルアミノ-1, 1



ージメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例5と同様の方法で(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (95mg)、トリエチルアミン (0.13mL) 及び2-シアノベンゼンスルホニルクロリド (54mg) を用いて、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (41mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 408 ([M+H]<sup>+</sup>), 430 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 406 ([M-H]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 408.1506, found 408.1512.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20-7.78 (5H, m), 5.48 (1H, brd, J=53.0Hz), 4.97-4.91 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J=23.8, 12.0Hz), 3.67 (1H, ddd, J=39.6, 12.3, 3.4Hz), 3.33 and 3.18 (2H, ABq, J=16.5Hz), 2.86 (2H, s), 2.60-2.26 (2H, m), 0.96 (6H, s).

実施例25

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-メタンスルホニルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例5と同様の方法でメタンスルホニルクロリド (24μL) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (108mg) を用いて無色アモルファスとして表題化合物 (51mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 321 ([M+H]<sup>+</sup>), 343 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 319 ([M-H]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 321.1397, found 321.1405.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90-6.76 (1H, m), 5.46 (1H, brd, J=51.0Hz), 4.99-4.91 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=24.4, 12.6Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.6, 12.6, 3.4Hz), 3.45-3.20 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.87-2.81 (2H, m), 2.62-2.26 (2H, m), 1.00 (6H, s).

実施例26

(2S, 4S)-2-シアノ-1-(1, 1-ジエチルプロパルギルアミノ)アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例1(2)と同様の方法で(2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (191mg) と1, 1-ジエチルプロパルギルアミン (333mg) を用いて、無色固体として表題化合物 (215mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 288 ([M+Na]<sup>+</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 266.1669, found 266.1654.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.48 (1H, brd, J=51.5Hz), 4.99-4.93 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=24.6, 12.6Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.6, 12.6, 3.4Hz), 3.50-3.27 (2H, m), 3.18 (1H, s), 2.62-2.28 (2H, m), 2.06 (1H, t, J=5.9Hz), 1.53 (4H, q, J=7.4Hz), 0.87 (6H, t, J=7.4Hz).

#### 実施例 27

- 5 (2S, 4S)-2-シアノ-1-(1, 1-ジメチルシンナミルアミノ)アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

(1) 1, 1-ジメチルシンナミルアミンの合成

実施例 10 (1) と同様の方法でシンナモニトリル (500mg) を用いて褐色油状物質として表題化合物 (210mg) を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z: 162 ([M+H]<sup>+</sup>), 184 ([M+Na]<sup>+</sup>), 145 ([M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-1-(1, 1-ジメチルシンナミルアミノ)アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

- 15 実施例 1 (2) と同様の方法で 1, 1-ジメチルシンナミルアミン (200mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (107mg) を用いて無色粉末状物質として表題化合物 (74mg) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 338 ([M+Na]<sup>+</sup>).

HRMS (ESI pos.): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup> 338.1645, found 338.1641.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44-7.38 (2H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=16.3Hz), 6.21 (1H, d, J=16.3Hz), 5.42 (1H, brd, J=51.8Hz), 4.91 (1H, d, J=8.9Hz), 3.90 (1H, dd, J=23.5, 12.4Hz), 3.78-3.56 (1H, m), 3.44-3.14 (2H, m), 2.60-2.20 (2H, m), 2.06-1.98 (1H, m), 1.22 (6H, s).

#### 実施例 28

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

- 25 (1) 2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)メチルマロン酸ジエチルエステルの合成

60%水素化ナトリウム油性 (0.88g) を窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (10mL) に懸濁し、室温で 2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]マロン酸ジエチルエステル (2.75g) の N, N-ジメチルホルムアミド (110mL) 溶液を加えた。次い

で、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (1.64g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (100mL) と飽和食塩水 (100mL) を加え、分液した。抽出液を飽和食塩水 (50mL) で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン= 1: 7~1: 5) で精製し、無色油状物として表題化合物 (2.61g) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 389 ([M+Na]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (1H, ddd, J=4.8, 1.7, 0.9Hz), 7.57 (1H, td, J=7.6, 1.9Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 5.95 (1H, brs), 4.38-4.20 (4H, m), 3.80 (2H, s), 1.42 (9H, s), 1.28 (6H, t, J=7.1Hz).

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミンの合成

窒素雰囲気下、水素化ホウ素リチウム (0.419g) をテトラヒドロフラン (30mL) に懸濁し、氷冷した。これに、2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)メチルマロン酸ジエチルエステル (2.35g) のテトラヒドロフラン (15mL) 溶液を15分間かけて滴下した。室温まで昇温し、一晩攪拌した。再び氷冷し、10%炭酸カリウム水溶液 (20mL) を加えた。反応液に酢酸エチル (100mL) と飽和食塩水 (50mL) を加え、分液した。抽出液を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン= 3: 2~7: 1) で精製し、無色油状物として表題化合物 (0.22g) を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 305 ([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 281 ([M-H]<sup>-</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (1H, d like, J=5.0Hz), 7.66 (1H, t like, J=7.8Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9Hz), 7.21 (1H, t like, J=5.0Hz), 5.49 (1H, brs), 5.15 (2H, brs), 3.63 and 3.49 (4H, ABq, J=11.7Hz), 3.27 (2H, s), 1.39 (9H, s).

(3) 2-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミン2塩酸塩の合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミン (210mg) に、室温で4M塩酸-ジオキサン溶液 (3mL) を加える

と白色ワックス状に変化した。メタノール (0.6mL) を加えると、徐々に粉末懸濁状態に変化した。30分間室温で攪拌した後、析出物を濾取し、無色粉末として表題化合物 (166mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 182.9 ( $[M+H]^+$ ), 204.9 ( $[M+Na]^+$ ).

- 5  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (1H, d,  $J=5.1$ Hz), 8.35-8.10 (4H, m), 7.84-7.67 (2H, m), 3.53 and 3.48 (4H, ABq,  $J=11.5$ Hz), 3.28 (2H, s).

(4) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

- 2-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミン 2塩酸塩  
10 (160mg), (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (80mg)、ヨウ化カリウム (70mg) 及びトリエチルアミン (0.23mL) を用い、実施例1 (2) と同様の方法で、無色粉末として表題化合物 (30mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 337 ( $[M+H]^+$ ), 359 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 335 ( $[M-H]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{16}H_{22}FN_4O_3$ ,  $[M+H]^+$  337.1676, found 337.1680.

- 15  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.45 (1H, d like,  $J=5.2$ Hz), 7.69 (1H, td,  $J=6.0, 1.7$ Hz), 7.31 (1H, d,  $J=7.9$ Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=6.9, 5.2$ Hz), 5.48 (1H, brd,  $J=50.2$ Hz), 4.97-4.91 (1H, m), 4.70-4.63 (2H, m), 3.99 (1H, dd,  $J=24.3, 12.5$ Hz), 3.80-3.64 (1H, m), 3.60 and 3.46 (2H, ABq,  $J=16.4$ Hz), 3.31-3.20 (4H, m), 2.80 (2H, s), 2.60-2.25 (2H, m).

#### 実施例 29

- 20 (2S, 4S)-1-[[1-(ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(1) [1-(ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミンの合成

実施例9 (1) と同様の方法で2-ベンゾフランカルボニトリル (1000mg) を用いて褐色油状物質として表題化合物 (284mg) を得た。

- 25 MS (ESI pos.)  $m/z$ : 159 ( $[M-NH_2]^+$ ).

(2) (2S, 4S)-1-[[1-(ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例9 (2) と同様の方法で[1-(ベンゾフラン-2-イル)-1-メチル]エチルアミン (204mg) と(2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリ

ジン (89mg) を用いて淡黄色固体として表題化合物 (93mg) を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 352 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.)  $m/z$ : 328 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{18}H_{20}FN_3O_2Na$   $[M+Na]^+$  352.1437 found 352.1454.

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59-7.48 (2H, m), 7.28-7.26 (2H, m), 6.70 (1H, s), 5.38 (1H, brd,  $J$  = 52.2 Hz), 4.90-4.83 (1H, m), 3.85 (1H, dd,  $J$  = 23.2, 12.3 Hz), 3.60 (1H, ddd,  $J$  = 39.6, 12.5, 3.4 Hz), 3.38-3.04 (2H, m), 2.60-2.18 (2H, m), 1.48 (6H, s).

### 実施例 30

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(ピリジン-2-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

#### 10 (1) [1-(ピリジン-2-イル)-1-メチル]エチルアミンの合成

実施例 10 (1) と同様の方法で 2-シアノピリジン (685mg) を用いて褐色油状物質として表題化合物 (196mg) を得た。

MS (ESI+)  $m/z$ : 137 ( $[M+H]^+$ ), 159 ( $[M+Na]^+$ ), 120 ( $[M-NH_2]^+$ ).

#### 15 (2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[1-(ピリジン-2-イル)-1-メチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 1 (2) と同様の方法で [1-(ピリジン-2-イル)-1-メチル]エチルアミン (177mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (112mg) を用いて、淡褐色アモルファスとして表題化合物 (106mg) を得た。尚、精製にはプレパラティブ TLC (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 5:1) を用いた。

#### 20 MS (ESI pos.) $m/z$ : 291 ( $[M+H]^+$ ), 313 ( $[M+Na]^+$ ), (ESI neg.) $m/z$ : 289 ( $[M-1]^-$ ).

HRMS (ESI pos.): calcd for  $C_{15}H_{20}FN_4O$   $[M+H]^+$  291.1621, found 291.1612.

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61-8.54 (1H, m), 7.67 (1H, td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz), 7.49-7.39 (1H, m), 7.19-7.12 (1H, m), 5.48-5.16 (1H, m), 4.92 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.03-3.26 (4H, m), 2.63 (1H, t,  $J$  = 15.8 Hz), 2.40-2.12 (2H, m), 1.53 (6H, s).

表 1

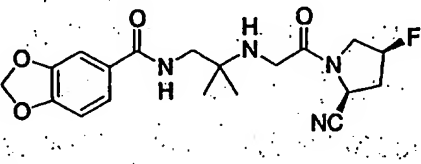
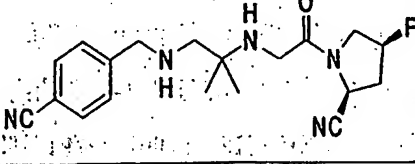
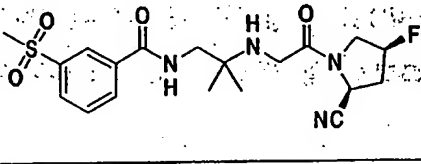
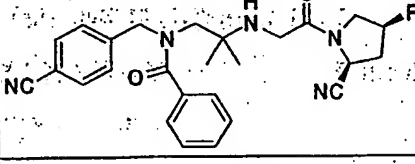
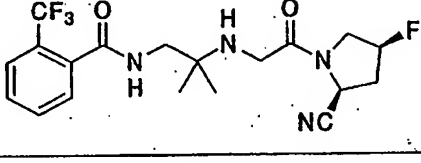
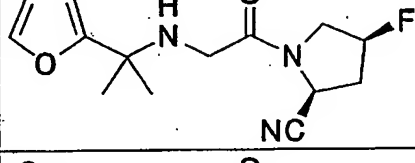
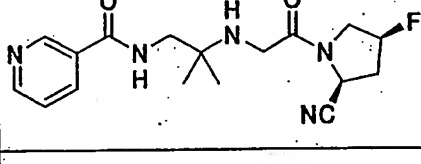
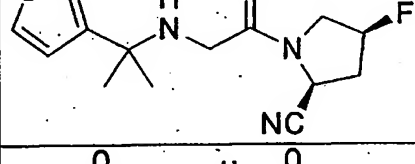
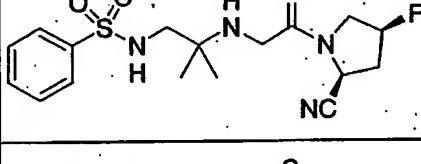
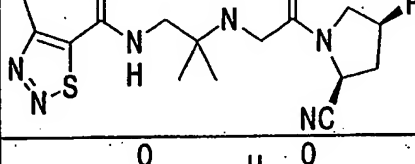
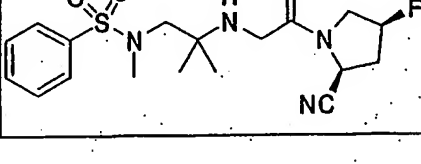
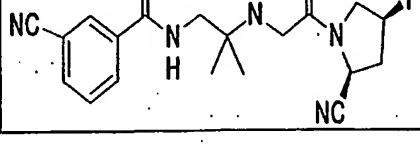
实施例 番号	構造式	实施例 番号	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表1の続き (その1)

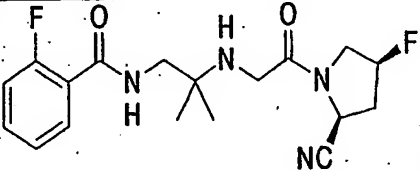
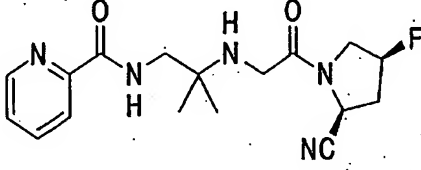
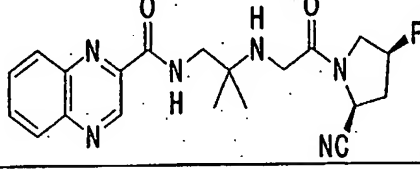
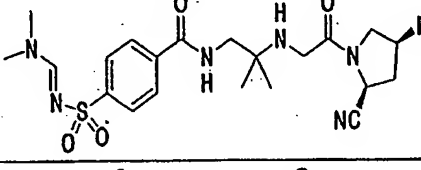
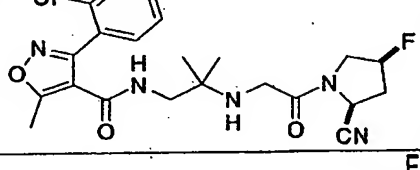
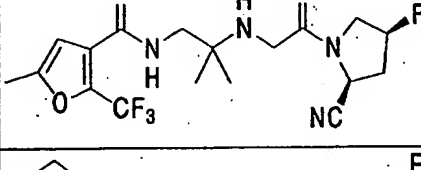
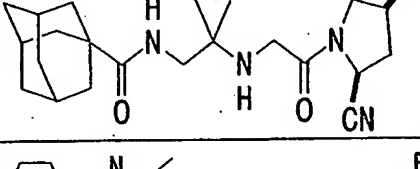
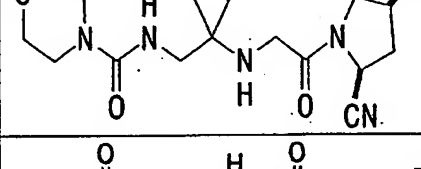
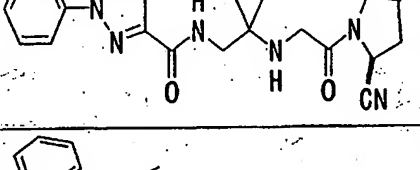
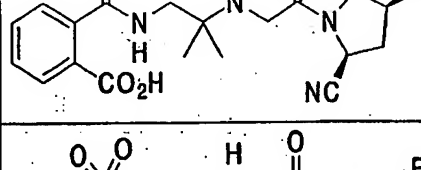
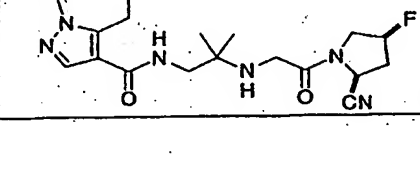
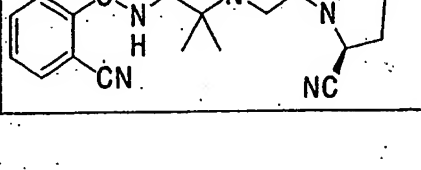
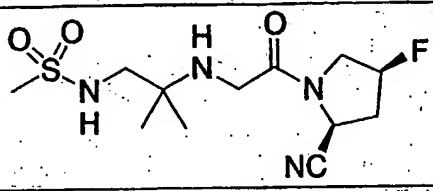
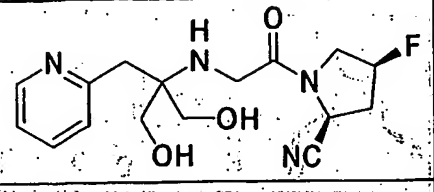
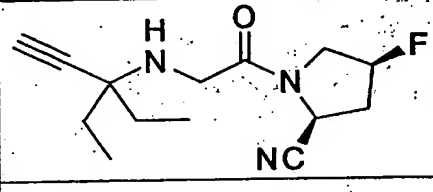
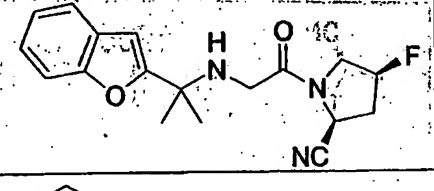
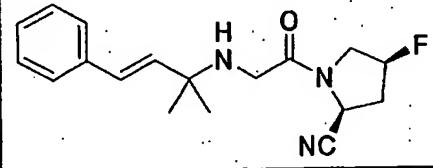
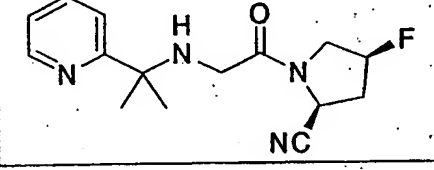
実施 例番 号	構造式	実施 例番 号	構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

表1の続き (その2)

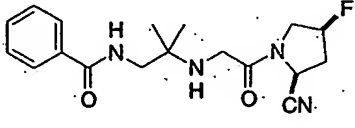
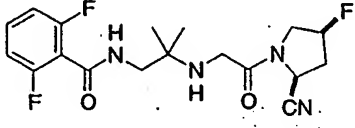
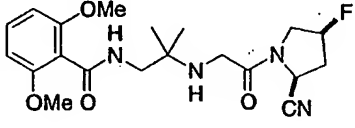
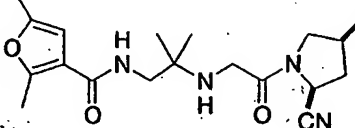
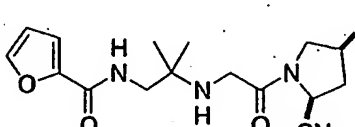
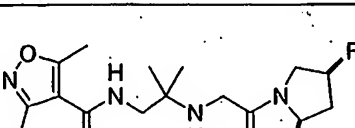
実施 例番 号	構造式	実施 例番 号	構造式
25		28	
26		29	
27		30	

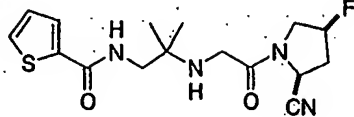
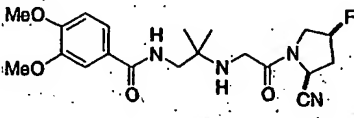
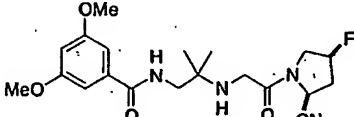
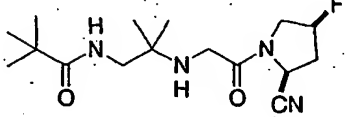
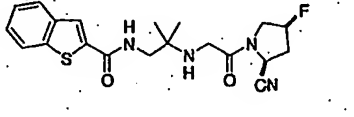
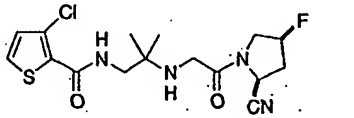
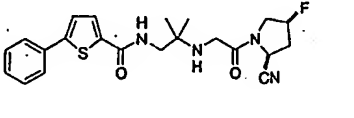


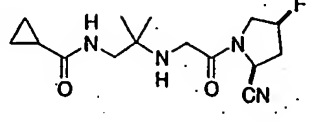
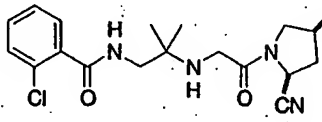
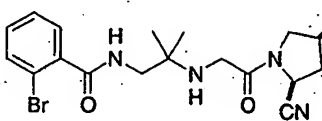
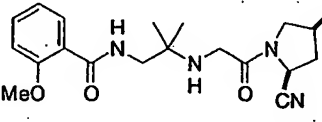
## 実施例 31~47

以下、実施例 3 (4) と同様の方法で得た化合物を表 2 に示す。

表 2

実施例 番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR ( 300 MHz, DMSO - d <sub>6</sub> ) δ
31		8. 23 (1H, m), 7. 86 (1H, brd), 7. 83 (1H, brd), 7. 5 5-7. 43 (3H, m), 5. 50 (1H, brd, J=52. 8Hz), 4. 98- 4. 95 (1H, m), 3. 96 (1H, dd, J=23. 8, 12. 4Hz), 3. 7 4 (1H, ddd, J=39. 7, 12. 5, 3. 3Hz), 3. 55-3. 30 (2 H, m), 3. 27-3. 20 (2H, m), 2. 59-2. 28 (2H, m), 1. 9 8 (1H, brs), 1. 02 (6H, brs).
32		8. 59 (1H, m), 7. 50 (1H, m), 7. 16 (2H, brt, J=8. 0H z), 5. 49 (1H, brd, J=52. 2Hz), 4. 96-4. 93 (1H, m), 3. 93 (1H, dd, J=24. 7, 12. 8Hz), 3. 72 (1H, m), 3. 58-3. 40 (2H, m), 3. 24 (2H, m), 2. 40-2. 28 (2H, m), 1. 80 (1H, brs), 1. 03 (6H, brs).
33		7. 88 (1H, m), 7. 27 (1H, t, J=8. 4Hz), 6. 66 (2H, d, J=8. 4Hz), 5. 48 (1H, brd, J=51. 0Hz), 4. 95-4. 92 (1H, m), 3. 92 (1H, dd, J=24. 4, 12. 3Hz), 3. 72 (6 H, s), 3. 70 (1H, m), 3. 57-3. 26 (2H, m), 3. 14 (2H, brd, J=6. 1Hz), 2. 46-2. 27 (2H, m), 1. 83 (1H, br s), 1. 02 (6H, brs).
34		7. 65-7. 55 (1H, m), 6. 44 (1H, s), 5. 46 (1H, brd, J =52. 8Hz), 4. 99-4. 91 (1H, m), 3. 95 (1H, dd, J=2 4. 2, 12. 0Hz), 3. 73 (1H, ddd, J=39. 5, 12. 6, 3. 3H z), 3. 52-3. 25 (2H, m), 3. 19-3. 08 (2H, d, J=6. 1H z), 2. 62-2. 25 (2H), 2. 44 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 0. 99 (3H, s), 0. 98 (3H, s).
35		8. 07-7. 95 (1H, m), 7. 83 (1H, m), 7. 11 (1H, d, J= 3. 4Hz), 6. 62 (1H, m), 5. 46 (1H, brd, J=51. 1Hz), 5. 00-4. 93 (1H, m), 3. 95 (1H, dd, J=24. 1, 12. 7H z), 3. 73 (1H, ddd, J=39. 4, 12. 7, 3. 1Hz), 3. 52- 3. 27 (2H, m), 3. 25-3. 10 (2H, m), 2. 62-2. 25 (2 H), 1. 96-1. 84 (1H, brs), 1. 01 (6H, s).
36		7. 90-7. 81 (1H, m), 5. 46 (1H, brd, J=50. 2Hz), 4. 98-4. 91 (1H, m), 3. 94 (1H, dd, J=24. 6, 12. 4Hz), 3. 71 (1H, ddd, J=39. 6, 12. 4, 3. 3Hz), 3. 51-3. 26 (2H, m), 3. 25-3. 10 (2H, m), 2. 62-2. 25 (2H, m), 2. 52 (3H, s), 2. 30 (3H, s), 1. 98-1. 84 (1H, brs),

		1. 03 (6H, s).
37		8. 30-8. 21 (1H, m), 7. 80 (1H, d, J=3. 7Hz), 7. 74 (1H, d, J=4. 8Hz), 7. 15 (1H, dd, J=4. 8, 3. 7Hz), 5. 45 (1H, brd, J=50. 4Hz), 5. 00-4. 93 (1H, m), 3. 96 (1H, dd, J=23. 8, 12. 4Hz), 3. 73 (1H, ddd, J=3. 9, 5. 12, 4. 3, 4Hz), 3. 52-3. 28 (2H, m), 3. 26-3. 12 (2H, m), 2. 62-2. 25 (2H, m), 1. 98-1. 86 (1H, br s), 1. 02 (3H, s), 1. 01 (3H, s).
38		8. 20-8. 10 (1H, m), 7. 48-7. 43 (2H, m), 7. 05-6. 98 (1H, d, J=8. 2Hz), 5. 46 (1H, brd, J=52. 4Hz), 5. 00-4. 93 (1H, m), 3. 96 (1H, dd, J=24. 2, 12. 7Hz), 3. 86-3. 63 (1H), 3. 82 (3H, s), 3. 80 (3H, s), 3. 54-3. 30 (2H), 3. 25-3. 18 (2H, m), 2. 62-2. 25 (2H, m), 2. 02-1. 90 (1H, brs), 1. 02 (3H, s), 1. 01 (3H, s).
39		8. 30-8. 21 (1H, m), 7. 03-6. 99 (2H, m), 6. 66-6. 61 (1H, t, J=2. 3Hz), 5. 62-5. 30 (1H, m), 5. 00-4. 92 (1H, m), 3. 96 (1H, dd, J=23. 9, 12. 9Hz), 3. 85-3. 63 (1H), 3. 79 (6H, s), 3. 54-3. 26 (2H), 3. 25-3. 17 (2H, m), 2. 62-2. 25 (2H, m), 1. 02 (3H, s), 1. 01 (3H, s).
40		7. 27-7. 15 (1H, m), 5. 62-5. 30 (1H, m), 4. 99-4. 92 (1H, m), 3. 94 (1H, dd, J=24. 1, 11. 9Hz), 3. 72 (1H, ddd, J=39. 6, 12. 5, 3. 5Hz), 3. 47-3. 21 (2H, m), 3. 08-2. 92 (2H, m), 2. 56-2. 26 (2H, m), 1. 12 (9H, s), 0. 94 (6H, d, J=2. 5 Hz).
41		8. 58-8. 48 (1H, m), 8. 15 (1H, s), 8. 05-7. 98 (1H, m), 7. 97-7. 90 (1H, m), 7. 50-7. 40 (2H, m), 5. 46 (1H, brd, J=51. 6Hz), 5. 00-4. 94 (1H, m), 3. 96 (1H, dd, J=25. 1, 11. 9Hz), 3. 75 (1H, ddd, J=39. 6, 12. 5, 3. 3Hz), 3. 40-3. 17 (4H, m), 2. 59-2. 26 (2H, m), 1. 96 (1H, brs), 1. 05 (6H, s).
42		8. 00-7. 92 (1H, m), 7. 85 (1H, d, J=5. 3Hz), 7. 16 (1H, d, J=5. 3Hz), 5. 60-5. 30 (1H, m), 5. 00-4. 92 (1H, m), 3. 94 (1H, dd, J=24. 2, 11. 8Hz), 3. 72 (1H, ddd, J=39. 5, 12. 5, 3. 4Hz), 3. 52 (4H, m), 2. 62-2. 26 (2H, m), 1. 93 (1H, brs), 1. 05 (6H, s).
43		8. 35-8. 28 (1H, m), 7. 82 (1H, d, J=3. 9Hz), 7. 74-7. 68 (2H, m), 7. 55 (1H, d, J=3. 9Hz), 7. 50-7. 33 (3H, m), 5. 46 (1H, brd, J=49. 7Hz), 5. 00-4. 93 (1H, m), 3. 96 (1H, dd, J=24. 3, 12. 0Hz), 3. 74 (1H, d, J=39. 6, 12. 5, 3. 3Hz), 3. 54-3. 27 (2H, m), 3.

		2.6-3.14 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s).
44		7.86 (1H, t, J=5.8Hz), 5.46 (1H, brd, J=51.5Hz), 4.99-4.91 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J=23.6, 12.3Hz), 3.82-3.60 (1H, m), 3.45-3.20 (2H, m), 3.07-3.00 (2H, d, J=6.0Hz), 2.62-2.26 (2H, m), 1.95-1.75 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 0.97 (3H, s), 0.69-0.57 (7H, m).
45		8.35-8.25 (1H, m), 7.52-7.34 (4H, m), 5.45 (1H, brd, J=50.7Hz), 4.98-4.91 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=24.1, 12.6Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.5, 12.6, 3.4Hz), 3.25-3.16 (2H, m), 3.25-3.14 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 1.05 (6H, s).
46		8.35-8.24 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.4Hz), 7.47-7.31 (3H, m), 5.45 (1H, brd, J=52.0Hz), 4.98-4.90 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=23.0, 12.0Hz), 3.72 (1H, ddd, J=39.6, 12.5, 3.4Hz), 3.49-3.26 (2H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 1.06 (6H, s).
47		8.35-8.25 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=7.6, 1.9Hz), 7.51-7.43 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.4Hz), 7.03 (1H, t, J=7.6Hz), 5.45 (1H, brd, J=51.7Hz), 5.01-4.93 (1H, m), 4.03-3.86 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.73 (1H, ddd, J=39.5, 12.5, 3.4Hz), 3.52-3.21 (4H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 1.95-1.82 (1H, m), 1.04 (6H, s).

## 実施例 48

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-イソブチルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

- 5 実施例7と同様の方法でイソブチルアルデヒド (34mg) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2塩酸塩 (150mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (99mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.60-5.28 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=23.5, 12.4Hz), 3.71 (1H, ddd, J=39.6, 12.4, 3.4Hz), 3.41-3.16 (2H, m), 2.62-2.28 (6H, m), 1.64 (1H, m, J=6.7Hz), 0.97 (6H, s), 0.85 (6H, d, J=6.7Hz).

10

## 実施例 49

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[(2-ジエチルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例7と同様の方法でアセトアルデヒド (23mg) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩  
5 酸塩 (150mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (38mg) 及び無色油状物質として  
(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-エチルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン (23mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.60-5.30 (1H, m), 4.99-4.90 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=23.3, 12.5 Hz), 3.71 (1H, ddd, J=39.6, 12.5, 3.4 Hz), 3.44-3.20 (2H, m), 2.62-2.30 (6H, m), 2.28-2.18 (2H, m),  
10 1.01-0.85 (12H, m).

#### 実施例50

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[(2-ジヘキシルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例7と同様の方法でヘキサナール (46mg) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩  
15 (150mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (75mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.60-5.30 (1H, m), 4.99-4.90 (1H, m), 4.08-2.80 (6H, m), 2.60-2.20 (4H, m), 1.98-1.82 (2H, m), 1.50-1.10 (16H, m), 1.00-0.70 (10H).

#### 実施例51

(2S, 4S)-1-[[[2-ビス(3, 5, 5-トリメチルヘキシル)アミノ]-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例7と同様の方法で3, 5, 5-トリメチルヘキサナール (69mg) と(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (150mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (106mg) を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.46 (1H, brd, J=50.8 Hz), 4.98-4.90 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J=24.2, 12.7 Hz), 3.83-3.20 (5H, m), 2.62-2.25 (1H, m), 1.49-0.98 (14H, m), 0.97-0.82 (30H, m).

#### 実施例52

(2S, 4S)-1-[[2-(N-ベンゾイル-N-イソブチル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例 3 (4) と同様の方法で、実施例 4 8 で得られた (2 S, 4 S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-イソブチルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン (67mg) とベンゾイルクロライド (32mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (68mg) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50-7.28 (5H, m), 5.46 (1H, brd, J=51.1Hz), 5.01-4.91 (1H, m), 4.06-3.18 (8H), 2.62-2.35 (2H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 1.13-0.88 (6H, m), 0.86-0.54 (6H, m).

### 実施例 5 3

(2 S, 4 S)-1-[[2-(N-ベンゾイル-N-エチル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

- 10 実施例 3 (4) と同様の方法で、実施例 4 9 で得られた (2 S, 4 S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-エチルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン (23mg) とベンゾイルクロライド (12mg) を用いて薄黄色油状物質として表題化合物 (18mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.47-7.28 (5H, m), 5.46 (1H, brd, J=51.1Hz), 4.99-4.91 (1H, m), 4.06-3.22 (8H), 2.62-2.26 (2H, m), 1.20-0.74 (9H, m).

### 実施例 5 4

(2 S, 4 S)-1-[[2-(N-アミノカルボニルメチル-N-ベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

- (1) (2 S, 4 S)-1-[[2-(N-アミノカルボニルメチル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

- 20 (2 S, 4 S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (150mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (199 μL) と 2-クロロアセトアミド (45mg) を加えた後、室温に戻して 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水溶液 = 15:1:0.1 ~ 12:1:0.1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (41mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.23 (1H, brs), 7.02 (1H, brs), 5.45 (1H, brd, J=53.3Hz), 4.99-4.90 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=39.6, 12.7, 3.2Hz), 3.73 (1H, ddd, J=39.6, 12.7, 3.2Hz), 3.44-3.20

(2H), 3.04 (2H, s), 2.62-2.26 (4H) 1.03-0.91 (6H, m).

(2) (2S, 4S)-1-[[2-(N-アミノカルボニルメチル-N-ベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

- 5 実施例3(4)と同様の方法で、(2S, 4S)-1-[[2-(2-アミノカルボニルメチル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (34mg) とベンゾイルクロライド (13mg) を用いて薄黄色アモルファスとして表題化合物 (28mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.47-7.25 (6H, m), 7.00 (1H, brs), 5.65-5.25 (1H, m), 5.08-4.91 (1H, m), 4.03-3.90 (2H, m), 3.86-2.90 (6H), 2.62-2.25 (2H, m), 1.28-1.05 (6H, m).

#### 実施例55

(2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(2, 6-ジメチルピペリジノ)-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

(1) (2, 6-ジメチルピペリジノ) アセトニトリルの合成

- 15 2, 6-ジメチルピペリジン (1.00g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15mL) に溶解し、室温でプロモアセトニトリル (1.08g) と炭酸ナトリウム (983mg) を加え、80℃ に昇温して3時間攪拌した後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=50:1:0.1) で精製し、黄色油状物質として表題化合物 (791mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79 (2H, s), 2.53-2.39 (2H, m), 1.74-1.62 (3H, m), 1.50-1.24 (3H, m), 1.12 (6H, d, J=6.2Hz).

(2) 1-(2, 6-ジメチルピペリジノ)-2-メチル-2-アミノプロパンの合成

- 25 実施例10(1)と同様の方法で (2, 6-ジメチルピペリジノ) アセトニトリル (781mg) とメチルリチウム (1.2M / ジエチルエーテル溶液, 12.8mL) を用いて、黄色油状物質として表題化合物 (671mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.94-2.80 (2H, m), 2.34 (2H, s), 1.74-1.57 (3H, m), 1.51-1.33 (3H, m), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.03 (6H, s).

(3) (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(2, 6-ジメチルピペリジノ)-1, 1-

## ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例1 (2) と同様の方法で1-(2, 6-ジメチルピペリジノ)-2-メチル-2-アミノプロパン (180mg) と(2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (84mg) を用いて、無色アモルファスとして表題化合物 (69mg) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.50 (1H, brd, J=52.5Hz), 5.08-5.00 (1H, m), 4.04 (1H, dd, J=23.9, 12.7Hz), 3.94-3.56 (3H), 3.16-3.06 (2H, m), 2.90-2.74 (2H, m), 2.56-2.24 (2H, m), 1.73-1.30 (6H, m), 1.20-1.14 (12H, m).

## 実施例56

- 10 (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル)-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

## (1) (2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)アセトニトリルの合成

- 2, 5-ジメチルピロリジン (491mg) を THF (5mL) に溶解し、室温でプロモアセトニトリル (552mg) と炭酸ナトリウム (513mg) を加えて室温で1時間、65℃に昇温して1時間攪拌した後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=50:1:0 ~ 50:1:0.1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 (357mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (2H, s), 3.30-3.17 (2H, m), 2.79-2.63 (2H, m), 2.14-1.98 (2H, m), 1.10 (3H, s), 1.08 (3H, s).

- 20 (2) 1-(2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)-2-メチル-2-アミノプロパンの合成

実施例10 (1) と同様の方法で(2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)アセトニトリル (350mg) とメチルリチウム (1.2M / ジエチルエーテル溶液, 6.3mL) を用いて、褐色油状物質として表題化合物 (100mg) を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.07-3.01 (2H, m), 2.64 (1H, d, J=14.1Hz), 2.16 (1H, d, J=14.1Hz); 2.05-1.89 (2H, m), 1.44-1.26 (2H, m), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.97 (3H, s).

## (3) (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル)-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

実施例1 (2) と同様の方法で1-(2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル)-2-メチ

ル-2-アミノプロパン (88mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (45mg) を用いて、茶褐色油状物質として表題化合物 (22mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.60-5.30 (1H, m), 4.99-4.90 (1H, m), 4.83-3.85 (1H, m), 3.83-3.60 (1H, m), 3.45-3.20 (2H), 3.12-2.98 (2H, m), 2.64-2.54 (1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 2.53-2.20 (2H), 2.25-2.16 (1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 1.99-1.75 (3H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 1.00-0.90 (12H, m).

#### 実施例 57

(2S, 4S)-1-[[2-(ベンゾチアゾール-6-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(1) 1-[2-(ベンゾチアゾール-6-イル)カルボニルアミノ]-2-メチル-2-アミノプロパンの合成

実施例 2 (1) と同様の方法でベンゾチアゾール-6-カルボン酸 (300mg) と 1, 2-ジアミノ-2-ジメチルプロパン (295mg) を用いて、黄色油状物質として表題化合物 (261mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=1.5Hz), 8.46-8.34 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.6Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.6, 1.5Hz), 3.23 (2H, brd, J=5.9Hz), 1.08-0.98 (6H, m).

(2) (2S, 4S)-1-[[2-(ベンゾチアゾール-6-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例 1 (2) と同様の方法で 1-[2-(ベンゾチアゾール-6-イル)カルボニルアミノ]-2-メチル-2-アミノプロパン (205mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (71mg) を用いて、薄黄色アモルファスとして表題化合物 (96mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.53 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.44-8.34 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.6Hz), 8.00 (1H, d, J=8.6Hz), 5.45 (1H, brd, J=51.6Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=24.3, 12.8Hz), 3.86-3.18 (5H), 2.62-2.25 (2H), 1.06 (6H, s).

#### 実施例 58

(2S, 4S)-1-[[2-(N-ベンゾイル-N-ヘキシル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成



# 1-ヘキシルアミノ-2-メチル-2-アミノプロパンの合成

実施例7と同様の方法でヘキサナール (1.13g) と1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (1.00g) を用いて無色油状物質として表題化合物 (1.16g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35-4.20 (4H, m), 2.69 (1H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.47 (2H, m), 1.38-1.

5 24 (6H, m), 1.20 (6H, s), 0.94-0.84 (3H, m).

## (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヘキシルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例1 (2) と同様の方法で1-ヘキシルアミノ-2-メチル-2-アミノプロパン (232mg) と(2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (117mg) を用いて、薄黄色アモルファスとして表題化合物 (110mg) を得た。

## (3) (2S, 4S)-1-[[2-(N-ベンゾイル-N-ヘキシル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例3 (4) と同様の方法で、(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヘキシルアミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン (100mg) とベンゾイルクロライド (43mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (17mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.47-7.28 (5H, m), 5.46 (1H, brd, J=51.5Hz), 4.99-4.90 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J=23.6, 12.5Hz), 3.85-3.22 (5H), 2.62-2.25 (2H, m), 1.44-0.70 (19H).

## 実施例59

(2S, 4S)-1-[[2-(ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

### (1) ベンズイミダゾール-5-カルボニルクロライドの合成

5-ベンズイミダゾールカルボン酸 (80mg) をベンゼン (1.5mL) に懸濁させ、氷冷下、塩化チオニル (176μL) を加えた後、6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、ベンズイミダゾール-5-カルボニルクロライド (90mg) を得た。

25 (2) (2S, 4S)-1-[[2-(ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例3 (4) と同様の方法で、(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (50mg) とベンズイミダゾール-5-カルボニルクロライド (27mg) を用いて黄色アモルファスとして

表題化合物 (48mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80-12.50 (1H, m), 8.38-8.18 (3H, m), 7.82-7.70 (1H, m), 5.47 (1H, brd, J=51.8Hz), 5.04-4.90 (1H, m), 4.10-3.18 (6H), 2.62-2.25 (2H), 1.06 (6H, s).

#### 実施例 6 0

- 5 (2S, 4S)-1-[[2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

- 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 (57mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.8mL) に溶解し、室温でN, N'-カルボニルジイミダゾール (62mg) を  
10 加えて3時間攪拌後、(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (100mg) を加えた。続いて氷冷下、トリエチルアミン (133μL) を加え、10分間攪拌した後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=15:1:0.1~  
15 12:1:0.1~10:1:0.1) で精製し、薄黄色粉末として表題化合物 (61mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49-8.38 (2H, m), 7.99-7.82 (2H, m), 5.46 (1H, brd, J=51.0Hz), 5.03-4.90 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J=24.2, 12.7Hz), 3.86-3.00 (5H), 2.64-2.25 (2H, m), 1.07 (6H, s).

#### 実施例 6 1

- 20 (2S, 4S)-2-シアノ-1-[[2-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-4-フルオロピロリジンの合成

- 実施例 6 0 と同様の方法で(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (97mg) と2, 3-  
25 ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-カルボン酸 (56mg) を用いて無色ガム状物質として表題化合物 (94mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07-7.95 (1H, m), 7.75-7.73 (1H, m), 7.69-7.61 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 5.46 (1H, brd, J=51.4Hz), 4.99-4.92 (1H, m), 4.59 (2H, t, J=8.8Hz), 3.96 (1H, dd, J=23.5, 12.6Hz), 3.74 (1H, ddd, J=39.8, 12.5, 3.3Hz), 3.52-3.14 (6H, m), 2.62-2.26 (2H, m), 2.1

0-1.80 (1H, m), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s).

#### 実施例 6 2

(2 S, 4 S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(チオフェン-3-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

- 5 実施例 6 0 と同様の方法で (2 S, 4 S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (134mg) と 3-チオフェンカルボン酸 (60mg) を用いて無色泡状物質として表題化合物 (72mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (1H, dd, J=3.0, 1.3Hz), 8.11-8.02 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=5.0, 3.0Hz), 7.51 (1H, dd, J=5.0, 1.3Hz), 5.46 (1H, brd, J=50.2Hz), 5.00-4.93 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=24.5, 11.9Hz), 3.73 (1H, ddd, J=39.6, 12.6, 3.3Hz), 3.52-3.25 (2H, m), 3.26-3.12 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 2.00-1.85 (1H, brs), 1.02 (3H, s), 1.01 (3H, s).

#### 実施例 6 3

(2 S, 4 S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(5-メチルチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

- 15 実施例 6 0 と同様の方法で (2 S, 4 S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (129mg) と 5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (64mg) を用いて無色泡状物質として表題化合物 (92mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17-8.06 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=3.7Hz), 6.84 (1H, dd, J=3.7, 1.0 Hz), 5.44 (1H, brd, J=51.6Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=23.6, 12.6Hz), 3.73 (1H, ddd, J=39.5, 12.6, 3.3Hz), 3.50-3.26 (2H, m), 3.25-3.08 (2H, m), 2.62-2.22 (2H, m), 2.48-2.44 (3H, m), 1.98-1.84 (1H, brs), 1.00 (3H, s), 0.99 (3H, s)

#### 実施例 6 4

(2 S, 4 S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3-メチルチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

- 25 実施例 6 0 と同様の方法で (2 S, 4 S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (129mg) と 3-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (64mg) を用いて無色泡状物質として表題化合物 (74mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.75-7.66 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=5.0Hz), 6.96 (1H, d, J=5.0Hz), 5.46 (1H, brd, J=53.2Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=24.2, 11.9Hz), 3.83-3.61 (1H, m), 3.50-3.25 (2H, m), 3.24-3.10 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.10-1.86 (1H, brs), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s)

#### 5 実施例 6 5

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

10 ヒドロキシピバロイル酸 (41mg) と (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (110mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.1mL) に溶解し、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (54mg) を加えた。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (128μL) を滴下した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (76mg) を加えて10分間攪拌した。室温に戻して一晩攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=20:1:0~15:1:0.1) で精製した。得られた無色個体をイソプロピルエーテルに懸濁させて攪拌し、無色粉末として表題化合物 (60mg) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60-7.40 (1H, m), 5.48 (1H, brd, J=50.4Hz), 5.05-4.96 (1H, m), 4.00 (1H, dd, J=24.4, 12.7Hz), 3.86-3.47 (3H, m), 3.44-3.24 (2H), 3.22-3.06 (2H, m), 2.56-2.25 (2H, m), 1.18-0.95 (12H, m).

#### 実施例 6 6

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(1, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル

#### 25 ピロリジンの合成

実施例 6 5 と同様の方法で (2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (106mg) と 2, 2-ビス (ヒドロキシメチル) プロピオン酸 (45mg) を用いて無色ガム状物質として表題化合物 (55mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52-7.40(1H, m), 5.44(1H, brd, J=50.7Hz), 4.98-4.91(1H, m), 4.86-4.70(2H, brs), 3.92(1H, dd, J=23.8, 12.6Hz), 3.73(1H, ddd, J=39.8, 12.6, 3.3Hz), 3.52-3.21(6H, m), 3.08-2.97(2H, m), 2.62-2.26(2H, m), 0.99(3H, s), 0.96(6H, s).

#### 実施例 6 7

- 5 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 6 5 と同様の方法で(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (128mg) とシス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 (59mg) を用いて薄黄色固体として表題化合物 (65mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.51-7.41(1H, m), 5.46(1H, brd, J=53.4Hz), 4.98-4.91(1H, m), 4.27(1H, d, J=3.3Hz), 3.93(1H, dd, J=23.4, 12.4Hz), 3.82-3.61(1H, m), 3.44-3.21(2H, m), 3.08-2.91(2H, m), 2.62-2.26(2H, m), 2.24-2.08(1H, m), 1.86-1.69(2H, m), 1.68-1.55(2H, m), 1.48-1.32(4H, m), 0.95(3H, s), 0.94(3H, s).

#### 実施例 6 8

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[[2-(1-メチルシクロヘキサン-1-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチルピロリジンの合成

実施例 6 5 と同様の方法で(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (129mg) と 1-メチル-1-シクロヘキサンカルボン酸 (58mg) を用いて薄黄色油状物質として表題化合物 (74mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.29-7.19(1H, m), 5.43(1H, brd, J=51.5Hz), 4.99-4.90(1H, m), 3.94(1H, dd, J=24.0, 11.6Hz), 3.82-3.61(1H, m), 3.48-3.22(2H, m), 3.10-2.95(2H, m), 2.62-2.26(2H, m), 2.04-1.75(3H, m), 1.54-1.10(8H, m), 1.05(3H, s), 0.96(3H, s), 0.95(3H, s).

#### 実施例 6 9

(2S, 4S)-1-[[2-(1-メチルシクロプロパン-1-イル)カルボニルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例 6 5 と同様の方法で(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (129mg) と 1-メチル-1-シクロプロパンカルボン酸 (58mg) を用いて薄黄色油状物質として表題化合物 (74mg) を得た。

ルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン2塩酸塩 (146mg) と1-メチルシクロプロピルカルボン酸 (46mg) を用いて無色油状物質として表題化合物 (51mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.30-7.16 (1H, m), 5.62-5.29 (1H, m), 5.00-4.92 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J=24.8, 12.4Hz), 3.82-3.61 (1H, m), 3.47-3.22 (2H, m), 3.05-2.96 (2H, m), 2.62-2.25 (2H, m), 2.05-1.80 (1H, brs), 1.29 (3H, s), 1.03-0.88 (8H, m), 0.50 (2H, dd, J=6.1, 3.2Hz).

#### 実施例 70

(2S, 4S)-1-[[2-[ビス(4-クロロフェニル)]アセチルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(1) 1-[2-[ビス(4-クロロフェニル)]アセチルアミノ]-2-メチル-2-アミノプロパンの合成

ビス(4-クロロフェニル)酢酸 (320mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3.0mL) に溶解し、氷冷下、1, 2-ジアミノ-2-ジメチルプロパン (100mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアノール1水和物 (219mg) 及び1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (301mg) を加え、30分間攪拌した。室温に戻して一晩攪拌した後、氷冷下、5%炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の1:1混合液 (20mL) を加え、クロロホルム (30mL) で抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過をして乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=20:1:0.1) で精製し、薄黄色固体として表題化合物 (283mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24-8.13 (1H, m), 7.35 (8H, dd, J=21.5, 8.6Hz), 5.10 (1H, s), 2.97 (2H, d, J=5.8Hz), 0.89 (6H, s).

(2) (2S, 4S)-1-[[2-[ビス(4-クロロフェニル)]アセチルアミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

実施例 1 (2) と同様の方法で1-[2-[ビス(4-クロロフェニル)]アセチルアミノ]-2-メチル-2-アミノプロパン (229mg) と (2S, 4S)-1-クロロアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (57mg) を用いて、薄黄色泡状物質として表題化合物 (119mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22-8.13 (1H, m), 7.41-7.27 (8H, m), 5.45 (1H, brd, J=53.2Hz), 5.

10 (1H, s), 4.97-4.90 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J=24.2, 12.0 Hz), 3.78-3.58 (1H, m), 3.48-3.20 (2H, m), 3.15-2.90 (2H, m), 2.60-2.25 (2H, m), 0.94 (6H, s).

#### 実施例 7 1

(2S, 4S)-1-[[2-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-1, 1-ジメチル]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジンの合成

(2S, 4S)-1-[(2-アミノ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン 2 塩酸塩 (195mg) をメタノール (0.2mL) に溶解し、氷冷下水酸化カリウムの 3M メタノール溶液 (412  $\mu$ L) を滴下した。析出した塩化カリウムを濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (0.8mL) に溶解し、氷冷下、O-アセチルサリチロイルクロリド (123mg) のクロロホルム溶液 (0.8mL) に滴下した。続いてトリエチルアミン (130  $\mu$ L) を滴下して、氷冷下で 10 分間攪拌した。室温に戻して 3 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0mL) とメタノール (1.5mL) の混合液を加えて、冷凍庫で一晩静置した。氷冷下、反応液に飽和食塩水 (20mL) を加え、クロロホルム (30mL) で抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過をして乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 2.8% アンモニア水溶液 = 20:1:0.1) で精製し、無色泡状物質として表題化合物 (36mg) を得た。

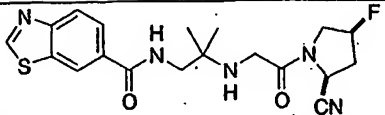
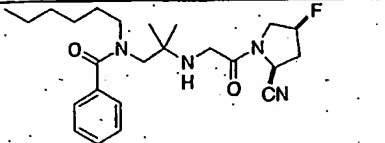
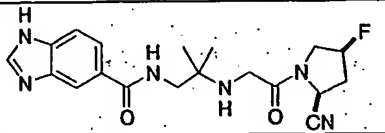
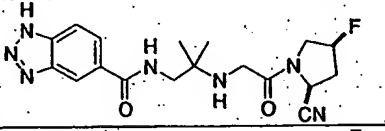
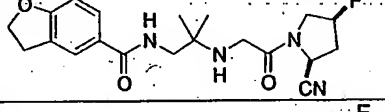
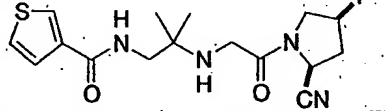
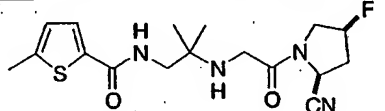
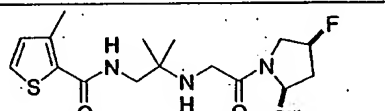
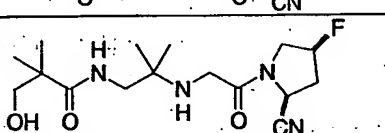
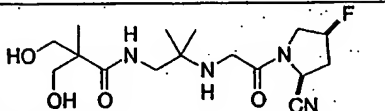
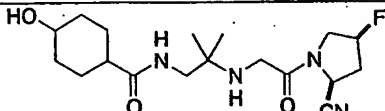
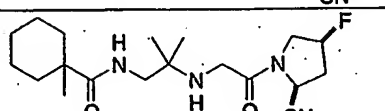
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.75-8.60 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.38 (1H, td, J=7.7, 1.7 Hz), 6.94-6.86 (2H, m), 5.46 (1H, brd, J=51.5 Hz), 4.99-4.92 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=24.3, 12.4 Hz), 3.74 (1H, ddd, J=39.5, 12.4, 3.2 Hz), 3.53-3.19 (4H), 2.62-2.25 (2H, m), 1.04 (6H, s).

尚、上記実施例48～71で得られた化合物の構造を表3にまとめて表す。

表3

実施例番号	構造式
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	



57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

69	
70	
71	

#### 試験例 1 [ジペプチジルペプチダーゼIV活性阻害実験]

ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 活性阻害実験はDiabetes、47、  
764-769、1998に掲載された方法に従って行った。ジペプチジルペプチダーゼ  
5 IVを含む血漿は、健康人ボランティアから血液を採取し、遠心分離により調製した。酵素  
反応は96穴平底プレートを用い、25mM HEPES、140mM NaCl、1%B  
SA、pH7.8から成る緩衝液中で行った。100μM Gly-Pro-4-メチ  
ルクマリル-7-アミド (ペプチド研究所製) 溶液 25μl、133mM 塩化マグネ  
シウム溶液7.5μl、検体化合物5μlを混合し、次いで上記緩衝液で1/100倍に  
10 希釈した血漿12.5μlを加えた。室温で2時間反応させた後、25%酢酸水溶液50  
μlを添加し反応を止めた。遊離した7-アミノ-4-メチルクマリリン量を蛍光プレート  
リーダー (1420 ARVO™ Multilabel Counter; Wallac  
社製) を用いて390nmで励起させたときの460nmの蛍光強度を測定した。溶媒添  
加して反応時間を0分としたときの蛍光強度をブランク値とし、各測定値からブランク値  
15 を差し引いたものを特異的蛍光強度とした。得られた特異的蛍光強度から、下式によりジ  
ペプチジルペプチダーゼIV活性阻害率 (%) を求めた。被検化合物は1000倍高濃度の  
ジメチルスルフォキシド溶液を調製し、上記緩衝液で希釈して使用した。各濃度の阻害率  
から50%阻害を示す化合物濃度 (IC<sub>50</sub>値) を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = A \div B \times 100$$

20 (A=溶媒添加における蛍光強度-検体化合物添加における蛍光強度)

(B=溶媒添加における蛍光強度)

実施例番号 37 化合物  $IC_{50}$  5.4nM

実施例番号 60 化合物  $IC_{50}$  1.5nM

本発明の化合物は、優れたDPPIV阻害活性を有することが確認された。

5

#### 試験例2 [ラット経口投与時の血漿中DPPIV活性測定試験]

8週齢の雄性SD (IGS) ラット (日本チャールス・リバー (株)) を実験に用いた。

0. 2mg/mLの濃度で試験化合物を日本薬局方注射用水 (光製薬 (株)) に溶解し、5mL/kgの容量 (1mg/kgの用量) で経口投与した。採血は全て眼窩静脈からヘパリン処理された採血管 (Drummond Scientific Company) で、化合物投与前、投与後経時的にジエチルエーテル麻酔下において行った。血液は3,000rpm, 15分, 4℃で遠心分離し、血漿を回収した。血漿は-80℃で保存した。なお、絶食は試験化合物投与16時間前から投与後6時間までとし、飲用水は殺菌水を自由摂取させた。

15 血漿中DPPIV活性は以下の方法で求めた。

酵素反応は96穴プレートを用い、25mM HEPES、140mM NaCl、1%B SA、pH7.8から成る緩衝液中で行った。基質溶液として、10mM H-Gly-Pro-4-メチルクマリル-7-アミド (BACHEM社) を緩衝液で1/100に調製した。あらかじめ1wellあたり100μM基質溶液 25μL、緩衝液 5μL、13.3mM塩化マグネシウム 7.5μLの組成になるように混合したものを反応液とした。血漿を1wellに12.5μLずつ分注し、反応液 37.5μLを添加することにより酵素反応を開始した。室温で5分間反応させた後、25%酢酸水溶液 50μLを添加し反応を停止した。遊離した7-アミノ-4-メチルクマリル量を蛍光プレートリーダー (1420 ARVO™ Multilabel Counter; Wallac社製) を用いて、390nmで励起させたときの460nmの蛍光強度を測定した。なお、化合物投与前のラット血漿 (全匹分をプール) に、予め25%酢酸水溶液を添加することで酵素活性を不活化し、続いて反応液を添加して求めた蛍光強度をブランク値とした。各測定値からブランク値を差し引いたものを特異的蛍光強度とし、スタンダードによる検量線から生成された7-アミノ-4-メチルクマリル量 (nmol、以下AMCと記す) を算出

した。化合物投与前のAMC産生量を100%としてDPPIV活性を以下のように表した。

$$\text{DPPIV活性 (\% of Control)} = A \div B \times 100$$

(A=試験化合物投与後におけるAMC産生量)

5 (B=試験化合物投与前におけるAMC産生量)

結果を表Aに示す。本発明の化合物は、ラットに1mg/kgの用量で経口投与した際に、持続的にDPPIV活性を阻害することが確認された。

10 表A 血漿中DPPIV活性 (%)

	投与後1時間	投与後4時間	投与後8時間
実施例番号37化合物	12	17	22

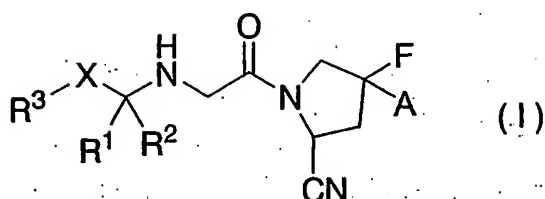
#### 産業上の利用可能性

本発明により優れたジペプチジルペプチダーゼIV (DPPIV) 阻害活性を有する化合物の提供が可能となった。また、本発明化合物は、持続したDPPIV阻害活性を有する点でも

15 優れる。本発明化合物は、糖尿病、免疫疾患等の予防または治療薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記式 (I)



- 5 [式中、Aは水素原子又はフッ素原子を示し、  
 R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、置換基Y<sup>1</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数  
 10 4～9のシクロアルキルアルキル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数2～6のアルケニル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルケニル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルケニルアルキル基；又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が隣接する炭素原子と一  
 15 緒になって、置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基を形成する、

Xは、単結合又は炭素数1～3のアルキレン基を示し、

- R<sup>3</sup>は、式-N(R<sup>4</sup>)-COR<sup>5</sup>、-N(R<sup>4</sup>)-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CH=CH-R<sup>7</sup>、-C≡C-R<sup>7</sup>で示される基であるか、又は少なくとも1個の酸素及び／又は硫黄を  
 20 含有し、さらに窒素原子を含有してもよいヘテロアリール基及び6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環から選択されるヘテロアリール基（ヘテロアリール基は置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されていて

もよい) 示し

- (上記式中、 $R^4$  及び  $R^6$  は同一又は異なって水素原子；置換基  $Y^4$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基；置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基；置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアルキル基；又は置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリールアルキル基を示し、

- $R^5$  は、置換基  $Y^4$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基、または  $-(C_{1-3} \text{アルキレン})-Q$  若しくは  $Q$  であり、 $C_{1-3}$  アルキレンは、ハロゲン原子及び水酸基より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよく、 $Q$  は、置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～10 の橋かけ環アルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 2～10 のアルケニル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～10 のシクロアルケニル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～10 の橋かけ環アルケニル基；及び置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリール基から選択される脂肪族または芳香族炭化水素であるか；または置換基  $Y^5$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいヘテロ環を示し、 $R^5$  におけるアリール基又はヘテロ環は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5～8 員環を形成してもよく、環内に 1 個以上のヘテロ原子を含んでもよい、

- $R^4$ 、 $R^5$  又は  $R^6$  は、 $R^4$  及び  $R^5$ 、 $R^4$  及び  $R^6$  ならびに  $R^5$  及び  $R^6$  は、隣接するヘテロ原子と一緒に置換基  $Y^5$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい 4～10 員のヘテロ環を形成してもよい、

$R^7$  は水素原子；置換基  $Y^1$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されて

もよい炭素数 1～6 のアルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリール基；又は置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基を示す。)

置換基  $Y^1$  群は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数 3～5 のシクロアルキルオキシ基及び炭素数 1～6 のアルコキシ基からなる群を示し、

置換基  $Y^2$  群は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アミノカルボニル基、炭素数 3～5 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルコキシ基及び炭素数 1～6 のアルキル基からなる群を示し、

置換基  $Y^3$  群は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、  
 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、  
 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、  
 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$  及び  $-OCONR^9R^{10}$  (式中  $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は同一又は異なって水素原子；置換基  $Y^1$  群より選  
 ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基；置  
 換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～6 の  
 シクロアルキル基；置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されて  
 もよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアルキル基；又は置換基  $Y^2$  群より選ば  
 れる 1 個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を示す。)、置換基  $Y^1$   
 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキ  
 ル基または置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいフ  
 ェニル基からなる群を示し、

置換基  $Y^4$  群は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、  
 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)COR^{10}$ 、  
 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、  
 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$  及び  $-OCONR^9R^{10}$  (式中  $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は同一又は異なって水素原子；置換基  $Y^1$  群より選

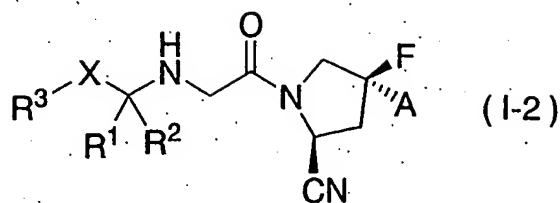
5 ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を示す。) または、置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基からなる群を示す。

置換基 $Y^5$ 群は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)$ 
 10  $-COR^{10}$ 、 $-N(R^9)CONR^{10}R^{11}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2N=CHNR^9R^{10}$ 及び $-OC(=O)NR^9R^{10}$  (式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なって水素原子；置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素
 15 数3～6のシクロアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を示す。)

、置換基 $Y^1$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基または置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基からなる群を示す] で表されるシアノフルオロピロリジン化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその水和物。
 20



2.



(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びXは、請求項1で定義される通りである。)

式(I-2)に示される請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3.

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一又は異なって置換基Y<sup>1</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基である請求項1または2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4.

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がメチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5.

Xが、メチレン基又はエチレン基であり、

R<sup>3</sup>が、式-N(R<sup>4</sup>)-COR<sup>5</sup>であり、

R<sup>4</sup>が、水素原子；置換基Y<sup>4</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されて

もよい炭素数1～10のアルキル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基を示し、

$R^5$  が、置換基  $Y^4$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基、または  $-(C_{1-3} \text{アルキレン})-Q$  若しくは  $Q$  であり、 $C_{1-3}$  アルキレンは、ハロゲン原子及び水酸基より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよく、 $Q$  は、置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基  
5 で置換されてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～10 の橋かけ環アルキル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 2～10 のアルケニル基；置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～10 のシクロアルケニル基；置換基  $Y^3$  群より選  
10 ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～10 の橋かけ環アルケニル基；及び置換基  $Y^3$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリール基から選択される脂肪族または芳香族炭化水素であり、

$R^5$  におけるアリール基は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5～8 員環を形成してもよく、環内に 1 個以上のヘテロ  
15 原子を含んでもよい、

$R^4$  及び  $R^5$  は、隣接するヘテロ原子と一緒に、置換基  $Y^5$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい 4～10 員のヘテロ環を形成してもよい、

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの  
20 水和物。

6.

$R^5$  が、置換基  $Y^1$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、または置換基  $Y^2$  群より選ばれる 1 個以上の置換基で  
25 置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基である請求項 5 に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7.

- $R^5$ が置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基であり、アリール基は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5～8員環を形成してもよく、環内に1個以上のヘテロ原子を含んでもよい、請求項5に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8.

- Xが、メチレン基又はエチレン基であり、
- 10  $R^3$ が、式 $-N(R^4)COR^5$ であり、
- $R^4$ が、水素原子；置換基 $Y^4$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基 $Y^2$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロ
- 15 アルキルアルキル基を示し、
- $R^5$ が、置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 9.

$R^5$ が置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい単環状ヘテロアリール基である請求項8に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25 10.

$R^5$ が置換基 $Y^3$ 群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいチエニル基である請求項9に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11.

Xが、メチレン基又はエチレン基であり、

R<sup>3</sup>が、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>であり、

- 5 R<sup>4</sup>が、水素原子；置換基Y<sup>4</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基；置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基；または置換基Y<sup>2</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～9のシクロアルキルアルキル基を示し、
- 10 R<sup>5</sup>が、置換基Y<sup>4</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数1～10のアルキル基、または-(C<sub>1-3</sub>アルキレン)-Q若しくはQであり、C<sub>1-3</sub>アルキレンは、ハロゲン原子及び水酸基より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよく、Qは、置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基；置換基Y<sup>3</sup>群より選
- 15 ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルキル基；置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数2～10のアルケニル基；置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数3～10のシクロアルケニル基；置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい炭素数4～10の橋かけ環アルケ
- 20 ニル基；及び置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいアリール基から選択される脂肪族または芳香族炭化水素であるか；または置換基Y<sup>5</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよいヘテロ環を示し、R<sup>5</sup>におけるアリール基又はヘテロ環は、環を構成する原子に結合した隣接する置換基が一緒になって、5～8員環を形成してもよく、環内に1
- 25 個以上のヘテロ原子を含んでもよい、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、隣接するヘテロ原子と一緒に、置換基Y<sup>5</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい4～10員のヘテロ環

を形成してもよい、

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 12.

X が、メチレン基又はエチレン基であり、

R<sup>3</sup> が、 $-NR^4R^6$  である、

(R<sup>4</sup> 及び R<sup>6</sup> は同一又は異なって水素原子；置換基 Y<sup>4</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～10 のアルキル基；置換基 Y<sup>2</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基；置換基 Y<sup>2</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 4～9 のシクロアルキルアルキル基；又は置換基 Y<sup>3</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリールアルキル基を示し、

15 R<sup>4</sup> 及び R<sup>6</sup> は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基 Y<sup>5</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい 4～10 員の含窒素環を形成してもよい。) 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.

20 X が、単結合又はメチレン基を示し、

R<sup>3</sup> が、式  $-CH=CH-R^7$  または  $-C\equiv C-R^7$

(式中、R<sup>7</sup> は水素原子；置換基 Y<sup>1</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよい炭素数 1～6 のアルキル基；置換基 Y<sup>3</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいアリール基；又は置換基 Y<sup>3</sup> 群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基を示す。) で示される基である請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

1 4.

Xが、単結合又はメチレン基を示し、

- 5 R<sup>3</sup>が、置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい、少なくとも1個の酸素及び／又は硫黄を含有し、さらに窒素原子を含有してもよい5員若しくは6員のヘテロアリール又はその8～11員縮合環である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10 1 5.

Xが、単結合又はメチレン基を示し、

R<sup>3</sup>が、置換基Y<sup>3</sup>群より選ばれる1個以上の置換基で置換されてもよい、6員窒素含有芳香環又はその9～11員縮合環である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15

1 6.

請求項1～請求項15のいずれか1項に記載のシアノフルオロピロリジン化合物又はその薬学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬。

20

1 7.

ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害することで改善しうる疾患又は状態を予防または治療するための請求項16に記載の医薬。

25 1 8.

ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害することで改善しうる疾患又は状態が糖尿病である請求項16に記載の医薬。

19.

ジペプチジルペプチダーゼ I V を阻害することで改善しうる疾患又は状態  
が免疫疾患である請求項 16 に記載の医薬。

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006983

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12,  
A61K31/40, 31/4025, 31/4155, 31/4184, 31/4192, 31/422, 31/428,  
31/433, 31/4439, 31/454, 31/498, A61P3/04, 3/10, 5/50, 13/08,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12,  
A61K31/40, 31/4025, 31/4155, 31/4184, 31/4192, 31/422, 31/428,  
31/433, 31/4439, 31/454, 31/498

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2004-26820 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 January, 2004 (29.01.04), Claims (Family: none)	1-19
P, A	WO 03/95425 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 November, 2003 (20.11.03), Claims (Family: none)	1-19
A	WO 02/38541 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 May, 2002 (16.05.02), Claims & EP 1333025 A1 & US 2004/72892 A1	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July, 2004 (13.07.04)

Date of mailing of the international search report

03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006983

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-511559 A (Novartis AG.), 05 September, 2000 (05.09.00), Claims & WO 98/19998 A2 & EP 937040 A1 & CN 1236361 A	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006983

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> 17/00, 19/02, 29/00, 37/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D207/16, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/40, 31/4025, 31/4155, 31/4184, 31/4192, 31/422, 31/428, 31/433, 31/4439, 31/454, 31/498, A61P3/04, 3/10, 5/50, 13/08, 17/00, 19/02, 29/00, 37/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D207/16, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/40, 31/4025, 31/4155, 31/4184, 31/4192, 31/422, 31/428, 31/433, 31/4439, 31/454, 31/498

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	JP 2004-26820 A (大正製薬株式会社) 2004. 01. 29, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-19
PA	WO 03/95425 A1 (大正製薬株式会社) 2003. 11. 20, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-19
A	WO 02/38541 A1 (大正製薬株式会社) 2002. 05. 16, 請求の範囲 & EP 1333025 A1 & US 2004/72892 A1	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 07. 2004

国際調査報告の発送日

03. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 政立

4C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-511559 A (ノバルティス アクチエンゲ ゼルシャフト) 2000. 09. 05, 特許請求の範囲 & WO 98/19998 A2 & EP 937040 A 1 & CN 1236361 A	1-19

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**